

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 13 November 2000 (13.11.00)	
International application No. PCT/EP00/02542	Applicant's or agent's file reference II000302PCT
International filing date (day/month/year) 22 March 2000 (22.03.00)	Priority date (day/month/year) 23 March 1999 (23.03.99)
Applicant ZENGERLE, Roland et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 20 October 2000 (20.10.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Charlotte ENGER Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts II000302PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 02542	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/03/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/03/1999
Anmelder HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT FÜR ANGEWANDTE FORS...		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☒ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

9/936881

Applicant's or agent's file reference II000302PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/02542	International filing date (day/month/year) 22 March 2000 (22.03.00)	Priority date (day/month/year) 23 March 1999 (23.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC B01J 19/00, B01L 3/02, F04B 19/00		
Applicant HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT FÜR ANGEWANDTE FORSCHUNG E. V.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 5 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 October 2000 (20.10.00)	Date of completion of this report 26 March 2001 (26.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/02542

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description: _____, as originally filed
 pages _____ 1-3,5-16
 pages _____, filed with the demand
 pages _____ 4,4a, filed with the letter of 23 January 2001 (23.01.2001)
- ☒ the claims: _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____ 1-11, filed with the letter of 23 January 2001 (23.01.2001)
- ☒ the drawings: _____, as originally filed
 pages _____ 1-7
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description: _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
 These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/02542

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1) Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-93/09668,

D2: WO-A-97/45730.

2) The fluid handling device according to Claim 1 of the application and the fluid handling device according to Claim 2 of the application differ from the fluid handling device of D1 in that each fluid conductor connects a fluid entry with a fluid exit such that each fluid exit is connected with precisely one fluid entry; see D1: Figures 5A, 5B, 7A, 7B, 8, and 9; page 9, lines 18-36; page 16, line 29 to page 18, line 17.

Therefore, Claims 1 and 2 and dependent Claims 3 to 11 fulfil the requirements of PCT Article 33(2) (novelty).

3) The claimed fluid handling device allows for microdrops from a plurality of fluid reservoirs to be cost-effectively and precisely deposited in a pre-determined pattern onto a substrate.

Therefore, Claims 1 and 2 and dependent Claims 3 to 11 fulfil the requirements of PCT Article 33(3) (inventive step).

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT 27. MRZ. 2001

An:

SCHOPPE, Fritz
SCHOPPE, ZIMMERMANN & STÖCKELER
Postfach 71 08 67
81458 München
ALLEMAGNE

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 26.03.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
II000302PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP00/02542

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
22/03/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
23/03/1999

Anmelder
HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT FÜR ANGEW. ... et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.


4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde

 Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 eprmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Michaleczek, N

Tel. +49 89 2399-7254



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

RECEIVED

(Regel 44.1 PCT) **AUG 7 4 2001**

An
SCHOPPE, ZIMMERMANN & STÖCKELER
z.H. Schoppe, Fritz.
Postfach 71 08-67
81458 München
GERMANY

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) **12/09/2000**

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
II000302PCT

WEITERES VORGEHEN siehe Punkte 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/ 02542

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr) **22/03/2000**

Anmelder

HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT FÜR ANGEWANDTE FORS...

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind Änderungen einzureichen?

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.

3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.


4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von **18 Monaten** seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90 bis bzw. 90^{bis}3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von **19 Monaten** seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von **20 Monaten** seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Toñi Muñoz-Manneken

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen, die anderen Ansprüche nicht neu nummeriert zu werden. Im Fall einer Neunummerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu nummerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Nummerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
"Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigelegt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amts sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 B01J19/00 B01L3/02 F04B19/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 B01J B01L F04B B41J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 51999 A (SARNOFF CORPORATION) 19. November 1998 (1998-11-19) Zusammenfassung Seite 6, Zeile 5 -Seite 7, Zeile 27 Abbildung 4	1,2,7-10
A	WO 97 45730 A (BIODX) 4. Dezember 1997 (1997-12-04) Zusammenfassung; Abbildung 10	1
A	US 5 847 105 A (JOHN D. BALDESCHWIELER ET AL.) 8. Dezember 1998 (1998-12-08) Zusammenfassung	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/09/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stevnsborg, N

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

EP 00/02542

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9851999	A	19-11-1998	AU	7379298 A	08-12-1998
WO 9745730	A	04-12-1997	AU	3297197 A	05-01-1998
			EP	0912892 A	06-05-1999
			US	6103479 A	15-08-2000
US 5847105	A	08-12-1998	US	6015880 A	18-01-2000
			AU	701032 B	21-01-1999
			AU	1991995 A	03-10-1995
			CA	2184589 A	21-09-1995
			EP	0750629 A	02-01-1997
			JP	9510452 T	21-10-1997
			WO	9525116 A	21-09-1995

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

REC'D 28 MAR 2001

PCT

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts II000302PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/02542	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/03/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23/03/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01J19/00		
Anmelder HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT FÜR ANGEW. ... et al.		



- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 20/10/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 26.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Van Iddekinge, R Tel. Nr. +49 89 2399 8346 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-3,5-16	ursprüngliche Fassung			
4,4a	eingegangen am	24/01/2001	mit Schreiben vom	23/01/2001

Patentansprüche, Nr.:

1-11	eingegangen am	24/01/2001	mit Schreiben vom	23/01/2001
------	----------------	------------	-------------------	------------

Zeichnungen, Blätter:

1-7	ursprüngliche Fassung
-----	-----------------------

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- | | |
|--|---------|
| <input type="checkbox"/> Beschreibung, | Seiten: |
| <input type="checkbox"/> Ansprüche, | Nr.: |
| <input type="checkbox"/> Zeichnungen, | Blatt: |

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-11
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- 1). Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1=WO-A-93/09668

D2=WO-A-97/45730

- 2). Die Fluidhandhabungsvorrichtung gemäß Anspruch 1 der Anmeldung und die Fluidhandhabungsvorrichtung gemäß Anspruch 2 der Anmeldung unterscheiden sich von der Fluidhandhabungsvorrichtung aus D1 dadurch, daß jede Fluidleitung einen Fluideingang mit einem Fluidausgang verbindet, so daß jeder Fluidausgang mit exakt einem Fluideingang verbunden ist, siehe D1: Figur 5A, 5B, 7A, 7B, 8, 9; Seite 9, Zeilen 18-36; Seite 16, Zeile 29- Seite 18, Zeile 17.

Deshalb erfüllen die Ansprüche 1 und 2 und die abhängigen Ansprüche 3 bis 11 die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT (Neuheit).

- 3). Die beanspruchte Fluidhandhabungsvorrichtung ermöglicht Mikrotröpfchen aus einer Mehrzahl von Fluidreservoirien in einem vorbestimmten Muster kostengünstig und exakt auf ein Substrat aufzubringen.

Deshalb erfüllen die Ansprüche 1 und 2 und die abhängigen Ansprüche 3 bis 11 die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT (erfinderische Tätigkeit).

sind, beispielsweise Lithographieverfahren mit Maskentechnik. Dieses Syntheseverfahren ist unter dem genannten Verfahren mit Abstand das teuerste, wobei jedoch die größte Analytenvielfalt auf einem Chip herstellbar ist, in der Größenordnung von 100.000 verschiedenen Analyten pro Substrat.

Aus der WO-A-93/09668 sind Verfahren zum Bilden von Polymeren mit unterschiedlichen Monomersequenzen auf einem einzelnen Substrat bekannt, bei denen über eine Mehrzahl von Kanälen, die in einem Kanalblock gebildet sind, Monomere an ausgewählte Regionen gebracht werden, um an diesen Regionen Polymere zu synthetisieren. Zu diesem Zweck weisen die Kanalblöcke Kanäle auf, die in einer Oberfläche nach außen geöffnet sind und die einen Einlaß und einen Auslaß, die in der gegenüberliegenden Oberfläche des Kanalblocks gebildet sind, aufweisen. Über die Einlaßöffnung wird ein gewünschtes Reagenz zu dem Kanal geliefert, während an die Auslaßöffnung eine Vakuumpumpe angeschlossen wird.

Die WO-A-97/45730 bezieht sich auf Verfahren und Vorrichtungen, um Lösungen zu einem Array von Zellen zuzuführen. Zu diesem Zweck wird ein Array von Zellen auf einem Substrat gebildet. Ein weiteres Substrat besitzt Ausnehmungen und mit den Ausnehmungen verbundene Mikrokanäle, die es ermöglichen, ein Fluid in die Ausnehmungen zu liefern. Die Zellen werden nun in die Ausnehmungen eingebracht, woraufhin Lösungen durch die Kanäle in die Ausnehmungen gebracht werden, um die Zellen zu behandeln. Die Mikrokanäle sind mit Mikrokapillarrohren verbunden, über die beispielsweise unter Verwendung einer Mikrotiterplatte Lösungen zugeführt werden können.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Fluidhandhabungsvorrichtung zu schaffen, die es ermöglicht, Mikrotröpfchen aus einer Mehrzahl von Fluidreservoirien in einem vorbestimmten Muster kostengünstig und exakt auf ein Substrat aufzubringen.

→ Seite 4a

Diese Aufgabe wird durch eine Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 gelöst.

Die vorliegende Erfindung schafft somit eine Fluidhandhabungsvorrichtung, die eine Formatumwandlung zwischen einem ersten Muster und einem zweiten Muster liefert. Die automatische Formatumwandlung wird durch die Anordnung der Fluideingänge, der Fluidausgänge und durch die Medienleitungen bewirkt. Das Substrat der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung ist vorzugsweise mikromechanisch, d.h. beispielsweise durch Siliziumbearbeitungstechniken oder Spritzgußtechniken, gefertigt.

—————→ Seite 5

Patentansprüche

1. Fluidhandhabungsvorrichtung mit folgenden Merkmalen:

einem Substrat (20) mit einer ersten Oberfläche (21) und einer zweiten, der ersten Oberfläche gegenüberliegenden Oberfläche (23);

einer Mehrzahl von in einem ersten Muster in der ersten Oberfläche (21) des Substrats (20) gebildeten Fluideingängen (28), die erste Öffnungsquerschnitte aufweisen;

einer Mehrzahl von in einem zweiten, von dem ersten Muster unterschiedlichen Muster in der zweiten Oberfläche (23) des Substrats (20) gebildeten Fluidausgängen (14), die zweite Öffnungsquerschnitte aufweisen, die kleiner als die ersten Öffnungsquerschnitte sind; und

einer Mehrzahl von in dem Substrat (20) gebildeten Fluidleitungen (26), wobei jede Fluidleitung (26) einen Fluideingang (28) mit einem Fluidausgang (14) verbindet, so daß jeder Fluidausgang (14) mit exakt einem Fluideingang (28) fluidmäßig verbunden ist.

2. Fluidhandhabungsvorrichtung mit folgenden Merkmalen:

einem Substrat (20) mit einer ersten Oberfläche (21) und einer zweiten, der ersten Oberfläche gegenüberliegenden Oberfläche (23);

einer Mehrzahl von in einem ersten Muster in der ersten Oberfläche (21) des Substrats (20) gebildeten Fluideingängen (28), die im Rastermaß von Mikrotiterplatten angeordnet sind;

einer Mehrzahl von in einem zweiten, von dem ersten Mu-

ster unterschiedlichen Muster in der zweiten Oberfläche (23) des Substrats (20) gebildeten Fluidausgängen (14); und

einer Mehrzahl von in dem Substrat (20) gebildeten Fluidleitungen (26), wobei jede Fluidleitung (26) einen Fluideingang (28) mit einem Fluidausgang (14) verbindet, so daß jeder Fluidausgang (14) mit exakt einem Fluideingang (28) fluidmäßig verbunden ist.

3. Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, bei der das erste Muster Abstände zwischen benachbarten Fluideingängen (28) definiert, die größer sind als Abstände zwischen benachbarten Fluidausgängen (14), die durch das zweite Muster definiert sind.
4. Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1, bei der die Fluideingänge (28) in dem ersten Muster im Rastermaß von Mikrotiterplatten angeordnet sind.
5. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der die Fluideingänge (28) Fluidreservoirs definieren, die von der ersten Oberfläche (21) aus befüllbar sind.
6. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der die Fluidausgänge (14) in einem Raster angeordnet sind, in dem Analyte auf einen Biochip aufgebracht werden sollen.
7. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der die Fluideingänge (28) in dem ersten Muster in einem ersten Mikrotiterplatten-Rastermaß angeordnet sind und die Fluidausgänge (14) in dem zweiten Muster in einem zweiten Mikrotiterplatten-Rastermaß angeordnet sind.

8. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der die Fluidleitungen (26) derart dimensioniert sind, daß ein Fluid durch Kapillarkräfte durch dieselben bewegbar ist.
9. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der das Substrat aus Silizium, einem Siliziumglasverbund, einem Metall oder einer Keramik besteht.
10. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, bei der das Substrat aus einem Kunststoff oder einem Polymer besteht.
11. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, bei der das Substrat mehrere Ebenen aufweist und die Fluidleitungen über die mehreren Ebenen verteilt sind.



National Phase of PCT/EP00/02542 in U.S.A.

Title: Fluid Management Apparatus with Format Conversion

Applicants: ZENGERLE, Roland et al.

Translation of Amendments under Art. 34 PCT
as attached to the IPER



for example lithography methods using mask techniques. This synthesis method is by far the most expensive one among the methods mentioned, which allows, however, to produce the largest variety of analytes on a chip, in the order of magnitude of 100,000 different analytes per substrate.

From WO-A-93/09668, methods are known of forming polymers having different monomer sequences on a single substrate, wherein, via a plurality of channels formed in a channel block, monomers are brought to selected regions for synthesizing polymers at these regions. For this purpose, the channel blocks comprise channels which are opened toward the outside in a surface and which comprise an inlet and an outlet formed in the opposite surface of the channel block. A desired reagent is supplied to the channel via the inlet opening, whereas a vacuum pump is connected to the outlet opening.

WO-A-97/45730 relates to a method and apparatus for supplying solutions to an array of cells. To this end, an array of cells is formed on a substrate. A further substrate has recesses and microchannels connected to the recesses, which channels enable supplying a fluid to the recesses. The cells are introduced into the recesses whereupon solutions are brought into the recesses through the channels for treating the cells. The microchannels are connected with microcapillary tubes via which solutions can be supplied, for example using a microtiter plate.

It is the object of the present invention to provide a fluid management apparatus which allows applying microdroplets from a plurality of fluid reservoirs to a substrate in a predetermined pattern in a cost-effective and accurate manner.

→ page 4a

This object is achieved by a fluid management apparatus as claimed in claim 1 or claim 2.

5 The present invention therefore provides a fluid management apparatus which provides a format conversion between a first pattern and a second pattern. The automatic format conversion is effected by the arrangement of the fluid inlets, the fluid outlets and by the media ducts. The
10 substrate of the fluid management apparatus in accordance with the invention is preferably manufactured micromechanically, i.e. by silicon processing techniques or injection molding techniques, for example.

→ page 5



Claims

5 1. Fluid management apparatus comprising:

a substrate (20) having a first surface (21) and a second surface (23) which is opposite to the first surface;

10

a plurality of fluid inlets (28) which are formed in a first pattern in the first surface (21) of the substrate (20) and comprise first opening cross-sections;

15

a plurality of fluid outlets (14) which are formed in a second pattern, which is different from the first pattern, in the second surface (23) of the substrate (20) and comprise second opening cross-sections which are smaller than the first opening cross-sections; and

20

a plurality of fluid ducts (26) formed in the substrate (20), each fluid duct (26) connecting a fluid inlet (28) with a fluid outlet (14) such that each fluid outlet (14) is in fluidic communication with exactly one fluid inlet (28).

25

2. Fluid management apparatus comprising:

30

a substrate (20) having a first surface (21) and a second surface (23) which is opposite to the first surface;

35

a plurality of fluid inlets (28) which are formed in a first pattern in the first surface (21) of the substrate (20) and which are arranged in the raster scheme of microtiter plates;



a plurality of fluid outlets (14) formed in a second pattern, which is different from the first pattern, in the second surface (23) of the substrate (20); and

5

a plurality of fluid ducts (26) formed in the substrate (20), each fluid duct (26) connecting a fluid inlet (28) with a fluid outlet (14) such that each fluid outlet (14) is in fluidic communication with exactly one fluid inlet (28).

10

3. Fluid management apparatus as claimed in claim 1 or 2, wherein the first pattern defines spacings between adjacent fluid inlets (28) which are larger than spacings between adjacent fluid outlets (14) defined by the second pattern.

15

4. Fluid management apparatus as claimed in claim 1, wherein the fluid inlets (28) in the first pattern are arranged in the raster scheme of microtiter plates.

20

5. Fluid management apparatus as claimed in any of claims 1 to 4, wherein the fluid inlets (28) define fluid reservoirs which are chargeable from the first surface (21).

25

6. Fluid management apparatus as claimed in any of claims 1 to 5, wherein the fluid outlets (14) are arranged in a raster in which analytes are to be applied onto a biochip.

30

7. Fluid management apparatus as claimed in any of claims 1 to 6, wherein the fluid inlets (28) in the first pattern are arranged in a first microtiter plate raster scheme, and wherein the fluid outlets (14) in the second pattern are arranged in a second microtiter plate raster scheme.

35



8. Fluid management apparatus as claimed in any of claims 1 to 7, wherein the fluid ducts (26) are dimensioned such that a fluid is movable through the same by capillary forces.
- 5
9. Fluid management apparatus as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the substrate consists of silicon, a silicon-glass compound, a metal or a ceramic.
- 10 10. Fluid management apparatus as claimed in any of claims 1 to 8, wherein the substrate consists of a plastic or a polymer.
- 15 11. Fluid management apparatus as claimed in any of claims 1 to 10, wherein the substrate comprises several levels and wherein the fluid ducts are distributed among the several levels.

PCT-ANTRAG

II000302PCT

Original (für **EINREICHUNG**) - gedruckt am 22.03.2000 11:58:42 AM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.90 (aktualisiert 08.03.2000)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	II000302PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	FLUIDHANDHABUNGSVORRICHTUNG MIT FORMATUMWANDLUNG
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT FÜR ANGEWANDTE FORSCHUNG E. V.
II-5	Anschrift:	Wilhelm-Schickard-Straße 10 D-78052 Villingen-Schwenningen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ZENGERLE, Roland
III-1-5	Anschrift:	Weiherstraße 15/2 D-78050 Villingen-Schwenningen Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

PCT-ANTRAG

II000302PCT

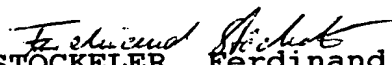
Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 22.03.2000 11:58:42 AM

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HEY, Nicolaus
III-2-5	Anschrift:	Hardter Straße 22 D-78664 Eschbronn-Mariazell Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GRUHLER, Holger
III-3-5	Anschrift:	Auf der Breite 30 D-78609 Tuningen Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	FREYGANG, Michael
III-4-5	Anschrift:	Riethheimer Straße 4/2 D-78050 Villingen-Schwenningen Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MÜLLER, Martin
III-5-5	Anschrift:	Schloß Hohenstein D-78661 Dietingen Deutschland
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	Anwalt
IV-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHOPPE, Fritz
IV-1-2	Anschrift:	SCHOPPE, ZIMMERMANN & STÖCKELER POSTFACH 71 08 67 D-81458 München Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	089/7904450
IV-1-4	Telefaxnr.	089/7902215
IV-1-5	e-mail	101345.3117@CompuServe.com

IV-2	Weitere(r) Anwälte/Anwalt	weitere(r) Anwalt/Anwälte mit derselben Anschrift wie erstgenannter Anwalt
IV-2-1	Name(n)	ZIMMERMANN, Tankred; STÖCKELER, Ferdinand
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW SD SL SZ TZ UG ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität Iner früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	23 März 1999 (23.03.1999)
VI-1-2	Aktenzeichen	19913076.0
VI-1-3	Staat	DE
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 22.03.2000 11:58:42 AM

VIII	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigefügt
VIII-1	Antrag	4	-
VIII-2	Beschreibung	16	-
VIII-3	Ansprüche	2	-
VIII-4	Zusammenfassung	1	ii000302.txt
VIII-5	Zeichnung(en)	7	-
VIII-7	INSGESAMT	30	
	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt	Elektronische Datei(en) beigefügt
VIII-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
VIII-16	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
VIII-18	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll	1	
VIII-19	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch	
IX-1	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts		
IX-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	 STOCKELER, Ferdinand	

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

**PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)**

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 22.03.2000 11:58:42 AM

(Dieses Blatt zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung und ist nicht Teil derselben)

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen		
0-1	Internationales Aktenzeichen.		
0-2	Eingangsstempel des Anmeldeamts		
0-4	Formular - PCT/RO/101 (Anlage)		
0-4-1	PCT Blatt für die Gebührenberechnung erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.90 (aktualisiert 08.03.2000)	
0-9	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	II000302PCT	
2	Anmelder	HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT FÜR ANGEWANDTE FORSCHUNG E. V., et al.	
12	Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren	Höhe der Gebühr/Multiplikator	Gesamtbeträge (EUR)
12-1	Übermittlungsgebühr T	⇒	102
12-2	Recherchegebühr S	⇒	945
12-3	Internationale Gebühr Grundgebühr (erste 30 Blätter) b1	409	
12-4	Anzahl der Blätter über 30	0	
12-5	Zusatzblattgebühr (X) 9		
12-6	Gesamtbetrag der weiteren Gebühren b2	0	
12-7	b1 + b2 = B	409	
12-8	Bestimmungsgebühren Anzahl der in der internationalen Anmeldung vorgenommenen Bestimmungen	85	
12-9	Number of designation fees payable (maximum 8)	8	
12-10	Bestimmungsgebühr (X) 88		
12-11	Gesamtbetrag der Bestimmungsgebühren D	704	
12-12	PCT-EASY-Gebührenermäßigu ng R	-126	
12-13	Gesamtbetrag der internationalen Gebühr (B+D-R) I	⇒	987
12-17	Gesamtbetrag der zu zahlenden Gebühren (T+S+I+P)	⇒	2.034
12-19	Zahlungsart	Abbuchungsauftrag	
12-20	Anweisungen betreffend laufendes Konto Das Anmeldeamt:	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)	
12-20-1	wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen	✓	
12-20-2	wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben	✓	

**PCT (ANHANG - BLATT FÜR DIE
GEBÜHRENBERECHNUNG)**

II000302PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 22.03.2000 11:58:42 AM

12-21	Nummer des laufenden Kontos	2800 0601
12-22	Datum	22 März 2000 (22.03.2000)
12-23	Name und Unterschrift	STÖCKELER, Ferdinand <i>Ferdinand Stöckeler</i>

PRÜFPROTOKOLL UND BEMERKUNGEN

13-2-3	Prüfergebnisse Namen	Grün? Anmelder 1.: Telefonnr. nicht angegeben
		Grün? Anmelder 1.: Telefaxnr. nicht angegeben
13-2-6	Prüfergebnisse Inhalt	Gelb! Die Vollmacht oder eine Kopie der allgemeinen Vollmacht muß beigefügt werden, es sei denn, alle Anmelder unterzeichnen den Antrag
		Grün? Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigefügt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim Internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
13-2-8	Prüfergebnisse Zahlung	Grün? Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

Original (für **EINREICHUNG**) - gedruckt am 22.03.2000 11:58:42 AM**PCT-EASY-Informationsblatt**

(Vom Anmelder auszufüllen; dieses Blatt NICHT mit der internationalen Anmeldung einreichen)

PRÜFPROTOKOLL

Grün?	Namen
Grün?	Anmelder 1.: Telefonnr. nicht angegeben
Grün?	Anmelder 1.:Telefaxnr. nicht angegeben
Gelb!	Inhalt
Grün?	Die Vollmacht oder eine Kopie der allgemeinen Vollmacht muß beigelegt werden, es sei denn, alle Anmelder unterzeichnen den Antrag
Grün?	Priorität 1: der Prioritätsbeleg ist nicht beigelegt (der Anmelder muß ihn beim Anmeldeamt oder beim Internationalen Büro vor Ablauf von 16 Monaten ab dem (frühesten) Prioritätsdatum einreichen)
Grün?	Zahlung
Grün?	Bitte überprüfen Sie, daß bei dem gewählten Anmeldeamt ein gültiges laufendes Konto auf Ihren Namen besteht

Vor Einreichung der internationalen Anmeldung, bitte sorgfältig prüfen daß:

- die Angaben auf dem ausgedruckten Anmeldeformular sind richtig;
- Feld Nr. IX des Anmeldeformulars und Punkt 12-22 der Anlage zum Anmeldeformular sind unterschrieben;
- alle in Feld Nr. VIII des Antragsformulars angegebenen Bestandteile der internationalen Anmeldung sind beigelegt; und,
- die Diskette mit der PCT-EASY-Zipdatei der internationalen Anmeldung ist beigelegt und eindeutig mit "PCT-EASY", dem Aktenzeichen des Anmelders/Anwalts und dem Familiennamen des Anmelders beschriftet

ACHTUNG

KEINE Angaben auf dem ausgedruckten Antragsformular verändern. Die beigelegte PCT-EASY-Anmeldung ist gesperrt. Falls jetzt ein Fehler oder eine Auslassung entdeckt wird, muß die eingereichte Anmeldung als Vorlage kopiert und die Änderung oder Berichtigung in einer neuen Anmeldung vorgenommen werden (unter Verwendung der Vorlage) Sie können eine solche Vorlage erstellen, indem Sie die eingereichte Anmeldung aus dem Ordner "Gespeicherte Formulare" in den Ordner "Neue PCT Formulare" kopieren. Neue, in dem Ordner "Neue PCT Formulare" erstellte (.eft) Datei öffnen, Berichtigungen vornehmen und das Einreichungsverfahren fortsetzen

PATENTANWÄLTE

European Patent Attorneys
European Trademark Attorneys

Fritz Schoppe, Dipl.-Ing.
Tankred Zimmermann, Dipl.-Ing.
Ferdinand Stöckeler, Dipl.-Ing.

Telefon/Telephone 089/790445-0
Telefax/Facsimile 089/790 22 15
Telefax/Facsimile 089/74996977
e-mail 101345.3117@CompuServe.com

Patentanwälte · Postfach 710867 · 81458 München

**Hahn-Schickard-Gesellschaft
für angewandte Forschung e. V.
Wilhelm-Schickard-Straße 10
•
D-78052 Villingen-Schwenningen**

Fluidhandhabungsvorrichtung mit Formatumwandlung

Fluidhandhabungsvorrichtung mit Formatumwandlung

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Fluidhandhabungsvorrichtung, die eine Formatumwandlung zwischen einer Mehrzahl von Fluideingängen und einer Mehrzahl von Fluidausgängen liefert, die beispielsweise zur Verwendung in einem Dosierkopf geeignet ist.

Die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung ist beispielsweise vorteilhaft in dem Dosierkopf einer Vorrichtung zum Aufbringen zumindest eines Mikrotröpfchens auf ein Substrat verwendbar, mit der eine Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat aufbringbar sind. Insbesondere ist die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung geeignet, um bei der Erzeugung von sogenannten Biochips, bei denen eine Mehrzahl unterschiedlicher Analyte auf ein Substrat aufgebracht ist, um unterschiedliche Stoffe in einer unbekannten Probe nachzuweisen, verwendet zu werden. Daneben ist die vorliegende Erfindung geeignet, um eine Formatumwandlung zwischen Mikrotiterplatten mit unterschiedlichen Rastermaßen zu implementieren.

Die zunehmende Entschlüsselung der Genome von Menschen, Tieren und Pflanzen schafft eine Vielzahl neuer Möglichkeiten, von der Diagnose von genetisch bedingten Krankheiten bis hin zur wesentlich beschleunigten Suche nach pharmazeutisch interessanten Wirkstoffen. So werden beispielsweise die oben genannten Biochips künftig eingesetzt werden, um Lebensmittel hinsichtlich einer Vielzahl möglicher, gentechnisch veränderter Bestandteile zu untersuchen. In einem weiteren Anwendungsgebiet können derartige Biochips verwendet werden, um bei genetisch bedingten Krankheiten den genauen Gendefekt festzustellen, um daraus die ideale Strategie zur Behandlung der Krankheit abzuleiten.

Die Biochips, die für derartige Anwendungen verwendbar sind, bestehen in der Regel aus einem Trägermaterial, d.h. einem Substrat, auf welches eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen in Form eines Rasters, aufgebracht wird. Typische Rasterabstände in dem Array liegen zwischen 100 μm und 1.000 μm . Die Vielfalt der unterschiedlichen Substanzen, die als sogenannte Analyte bezeichnet werden, auf einem Biochip reicht je nach Anwendung von einigen wenigen unterschiedlichen Stoffen bis hin zu einigen 100.000 verschiedenen Stoffen pro Substrat. Mit jedem dieser unterschiedlichen Analyte kann ein ganz bestimmter Stoff in einer unbekannten Probe nachgewiesen werden.

Bringt man eine unbekannte Probenflüssigkeit auf einen Biochip auf, so treten bei bestimmten Analyten Reaktionen auf, die über geeignete Verfahren, beispielsweise eine Fluoreszenzerfassung detektiert werden können. Die Anzahl der unterschiedlichen Analyte auf dem Biochip entspricht dabei der Anzahl der unterschiedlichen Bestandteile in der unbekannten Probenflüssigkeit, die mit dem jeweiligen Biochip gleichzeitig analysiert werden können. Bei einem solchen Biochip handelt es sich somit um ein Diagnosewerkzeug, mit welchem eine unbekannte Probe gleichzeitig und gezielt hinsichtlich einer Vielzahl von Inhaltsstoffen untersucht werden kann.

Zum Aufbringen der Analyte auf ein Substrat, um einen solchen Biochip zu erzeugen, sind derzeit drei grundsätzlich verschiedene Verfahren bekannt. Diese Verfahren werden alternativ je nach benötigter Stückzahl der Biochips bzw. nach notwendiger Analytenzahl pro Chip eingesetzt.

Das erste Verfahren wird als "Contactprinting" bezeichnet, wobei bei diesem Verfahren ein Bündel aus Stahlkapillaren verwendet wird, die im Inneren mit verschiedenen Analyten gefüllt sind. Dieses Bündel aus Stahlkapillaren wird auf das Substrat gestempelt. Beim Abheben des Bündels bleiben die

Analyte in Form von Mikrotröpfchen an dem Substrat haften. Bei diesem Verfahren wird die Qualität des Druckmusters allerdings sehr stark durch die Wirkung von Kapillarkräften bestimmt und hängt dadurch von einer Vielzahl von kritischen Parametern ab, beispielsweise der Qualität und der Beschichtung der Oberfläche des Substrats, der genauen Geometrie der Düse und vor allem von den verwendeten Medien. Daneben ist das Verfahren sehr anfällig gegenüber Verunreinigungen des Substrats sowie der Düsen. Dieses eben beschriebene Verfahren eignet sich bis zu einer Analytenvielfalt von einigen 100 pro Substrat.

Bei einem zweiten Verfahren zum Erzeugen von Biochips, dem sogenannten "Spotting" werden meist sogenannte Mikrodispenser eingesetzt, die ähnlich wie Tintendrucker in der Lage sind, einzelne Mikrotröpfchen einer Flüssigkeit auf einen entsprechenden Steuerbefehl hin auf ein Substrat zu schießen. Ein solches Verfahren wird als "drop-on-demand" bezeichnet. Solche Mikrodispenser sind von einigen Firmen kommerziell erhältlich. Der Vorteil bei diesem Verfahren liegt darin, daß die Analyte berührungslos auf ein Substrat aufgebracht werden können, wobei der Einfluß von Kapillarkräften bedeutungslos ist. Ein wesentliches Problem besteht jedoch darin, daß es sehr teuer und überaus schwierig ist, eine Vielzahl von Düsen, die alle mit unterschiedlichen Medien versorgt werden, parallel, bzw. in einem Array, anzuordnen. Das limitierende Element ist hierbei die Aktorik sowie die Medienlogistik, die nicht in dem gewünschten Maße miniaturisierbar sind.

Als ein drittes Verfahren zur Herstellung von Biochips wird derzeit das sogenannte "Syntheseverfahren" verwendet, bei dem die Analyte, die in der Regel aus einer Kette aneinanderhängender Nukleinsäuren bestehen, chemisch auf dem Substrat hergestellt, also synthetisiert werden. Zur Abgrenzung der räumlichen Position der unterschiedlichen Analyte werden Verfahren verwendet, wie sie aus der Mikroelektronik bekannt

sind, beispielsweise Lithographieverfahren mit Maskentechnik. Dieses Syntheseverfahren ist unter dem genannten Verfahren mit Abstand das teuerste, wobei jedoch die größte Analytenvielfalt auf einem Chip herstellbar ist, in der Größenordnung von 100.000 verschiedenen Analyten pro Substrat.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Fluidhandhabungsvorrichtung zu schaffen, die es ermöglicht, Mikrotröpfchen aus einer Mehrzahl von Fluidreservoirien in einem vorbestimmten Muster kostengünstig und exakt auf ein Substrat aufzubringen.

Diese Aufgabe wird durch eine Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1 gelöst.

Die vorliegende Erfindung schafft eine Fluidhandhabungsvorrichtung mit einem Substrat mit einer ersten Oberfläche und einer zweiten Oberfläche. Eine Mehrzahl von Fluideingängen ist in einem ersten Muster in der ersten Oberfläche des Substrats gebildet. Eine Mehrzahl Fluidausgängen ist in einem zweiten, von dem ersten Muster unterschiedlichen Muster in der zweiten Oberfläche des Substrats gebildet. Schließlich ist eine Mehrzahl von Fluidleitungen in dem Substrat gebildet, um jeweilige Fluideingänge mit jeweiligen Fluidausgängen zu verbinden.

Die vorliegende Erfindung schafft somit eine Fluidhandhabungsvorrichtung, die eine Formatumwandlung zwischen einem ersten Muster und einem zweiten Muster liefert. Die automatische Formatumwandlung wird durch die Anordnung der Fluideingänge, der Fluidausgänge und durch die Medienleitungen bewirkt. Das Substrat der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung ist vorzugsweise mikromechanisch, d.h. beispielsweise durch Siliziumbearbeitungstechniken oder Spritzgußtechniken, gefertigt.

Die in der ersten Oberfläche des Substrats der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung gebildeten Fluideingänge sind vorzugsweise als Fluidreservoirs ausgebildet, die im Rastermaß von gebräuchlichen Mikrotiterplatten, die beispielsweise 96, 384, 1536, usw., Kammern aufweisen, angeordnet sind. Somit können die Fluidreservoirs mit konventionellen Labor-Pipettierautomaten automatisiert und parallel befüllt werden. Dagegen sind die Düsen vorzugsweise in dem engeren Raster angeordnet, in dem Analyte auf Microarrays bzw. Biochips aufgebracht werden sollen.

Die vorliegende Erfindung basiert auf der Erkenntnis, daß bei den oben genannten bekannten Verfahren jeweils ein Positionierungsvorgang notwendig ist, um Flüssigkeiten, die aus weit voneinander entfernten Reservoirs aufgenommen werden, in engen Abständen auf ein Substrat zu drucken. Erfindungsgemäß kann die Fluidhandhabungsvorrichtung mit Standard-Automaten befüllt werden, wobei, obwohl die Flüssigkeit in "weit" voneinander beabstandete Öffnungen (Reservoirs) eingefüllt wird, Mikrotröpfchen ohne weiteren Positionierungsvorgang gleichzeitig und eng benachbart zueinander gedruckt werden können.

Die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung kann als ein Dosierkopf dienen oder in einem solchen vorteilhaft verwendet werden. Der Dosierkopf besitzt vorzugsweise Flüssigkeitsspeicherbereiche, die mit den Düsenöffnungen der Fluidhandhabungsvorrichtung fluidmäßig verbunden sind, derart, daß durch ein Beaufschlagen des Dosierkopfes mit einer Beschleunigung durch die Trägheit einer in dem Flüssigkeitsspeicherbereichen vorliegenden Flüssigkeit Mikrotröpfchen aus der Düsenöffnung treibbar sind. Dabei kann der Flüssigkeitsspeicherbereich vorzugsweise durch eine Steigleitung gebildet sein, die sich in einer Richtung von der Düsenöffnung weg erstreckt, die entgegengesetzt zu der Richtung ist, in der das Mikrotröpfchen aus dem Dosierkopf treibbar ist.

Die vorliegende Erfindung schafft somit eine Fluidhandhabungsvorrichtung, mit der beispielsweise Biochips kostengünstig in hohen Stückzahlen hergestellt werden können. Ferner ist die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung geeignet, um eine Formatumwandlung zwischen Mikrotiterplatten mit unterschiedlichen Rastermaßen durchzuführen.

Insbesondere ermöglicht die Erfindung vorteilhaft die Implementierung eines Dosierkopfes, bei dem durch eine mechanische Beschleunigung, mit der ein Dosierkopf durch ein externes mechanisches System beaufschlagt wird, Mikrotröpfchen aus dem Dosierkopf getrieben werden. Bei dem externen mechanischen System, daß eine Antriebseinrichtung darstellt, können beliebige geeignete Vorrichtungen verwendet werden, beispielsweise Piezo-Biegewandler, Piezo-Stapel, pneumatische Antriebe und dergleichen. Auf eine Flüssigkeit, die sich in mit der Düsenöffnung fluidmäßig verbundenen Bereichen, d.h. beispielsweise der Düse selbst, einer Medienleitung und einem Reservoir befinden wirken dabei Trägheitskräfte. Da die Flüssigkeit nicht starr mit dem Dosierkopf verbunden ist, ergibt sich infolge der Trägheitskräfte eine Beschleunigung der Flüssigkeit relativ zu dem die Flüssigkeit tragenden Dosierkopf. Die Flüssigkeit setzt sich somit relativ zu dem Dosierkopf in Bewegung. Ist diese Relativbewegung zwischen der sich in der Düse befindlichen Flüssigkeit und der Düsenöffnung groß genug, so reißt ein Mikrotropfen an der Düse ab. Die Größe dieses Tropfens ist durch die Größe und Dauer der Beschleunigung des Dosierkopfes, die Größe der Flüssigkeitsmasse, durch deren Trägheit der Ausstoß bewirkt wird, den Düsendurchmesser sowie den Strömungswiderstand der Bewegung der Flüssigkeit in dem Dosierkopf bestimmt. Die Richtung der Beschleunigung, mit der der Dosierkopf beaufschlagt wird, muß dabei so orientiert sein, daß die Flüssigkeit aufgrund ihrer Trägheit aus der Düse herausgeschleudert wird und sich nicht in Flüssigkeitsspeicherbereiche oder Medienleitungen in dem Dosierkopf zurückzieht.

Unter Verwendung der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung wird gleichzeitig eine Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat aufgebracht, so daß kostengünstig und zuverlässig beispielsweise ein Biochip, bei dem unterschiedliche biologisch relevante Stoffe in einem regelmäßigen Muster auf ein Substrat aufgebracht sind, erzeugt werden kann. Durch die Beschleunigung des Dosierkopfes wird aus jeder einzelnen Düse in einem Dosierkopf gleichzeitig ein Mikrotröpfchen herausgetrieben, wobei die Trägheit der Flüssigkeit genutzt wird.

Der Dosierkopf mit der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung kann dabei mit unterschiedlichen Beschleunigungen beaufschlagt werden, um den Ausstoß von Flüssigkeitströpfchen zu bewirken. Eine Möglichkeit besteht darin, den Dosierkopf aus einer Position benachbart zu dem Substrat sehr stark aus seiner Ruhelage heraus zu beschleunigen, um eine Bewegung des Dosierkopfes von dem Substrat weg zu bewirken. Eine alternative Möglichkeit besteht darin, den Dosierkopf aus einer kontinuierlichen Bewegung zu dem Substrat hin heraus abrupt abzubremsen, wobei dieses Abbremsen beispielsweise durch einen mechanischen Anschlag unterstützt werden kann. Daneben ist es ebenfalls möglich, eine mechanisch genügend steife Halterung für den Dosierkopf vorzusehen, die in Bereiche der Eigenfrequenz derselben angeregt wird, derart, daß die Halterung und damit der Dosierkopf eine Halbschwingung durchführt. Die maximale Beschleunigung tritt in diesem Fall im Umkehrpunkt der Schwingung auf, so daß die Halterung und der Dosierkopf derart angeordnet werden, daß der Dosierkopf im Umkehrpunkt der Schwingung benachbart zu dem Substrat angeordnet ist.

Wird ein solcher Dosierkopf aus einer Bewegung auf das Substrat zu unmittelbar vor dem Substrat schlagartig abgebremst, behält die Flüssigkeit aufgrund ihrer Trägheit und aufgrund der Tatsache, daß sie mit dem Dosierkopf nicht starr verbunden ist, ihre Bewegung bei und wird aus der Düse

heraus auf das Substrat geschleudert. Wird ein unmittelbar über einem Substrat befindlicher, ruhender Dosierkopf schlagartig vom Substrat weg beschleunigt, kann die Flüssigkeit aufgrund ihrer Trägheit und aufgrund der Tatsache, daß sie mit dem Dosierkopf nicht starr verbunden ist, dieser Bewegung nicht folgen, und verläßt die Düse entgegengesetzt zur Richtung der Bewegung des Dosierkopfes, die durch die Beschleunigung von dem Substrat weg bewirkt wird, und steht zunächst frei im Raum, bevor die Tropfen aufgrund der Schwerkraft auf das Substrat fallen. Hierbei kann eine Vorrichtung vorgesehen sein, um ein elektrostatisches Feld zwischen Dosierkopf und Substrat zu erzeugen, um dadurch das Aufbringen der Tröpfchen auf das Substrat zu unterstützen.

In beiden oben genannten Fällen ist es günstig, wenn die Beschleunigung des Dosierkopfes in einer Position geschieht, in der der Abstand zwischen den Düsen in dem Dosierkopf und dem Substrat sehr gering ist. Dann ist gewährleistet, daß, wenn sich beim Ablösen der Mikrotropfen jeweils Satellitentropfen bilden, diese sich spätestens auf dem Substrat mit dem Muttertropfen vereinigen. Durch den geringen Abstand ist sichergestellt, daß die Satellitentropfen auch dann auf dem Muttertropfen landen, wenn sie die Düse unter einem etwas anderen Winkel verlassen haben.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend bezugnehmend auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 schematisch eine Querschnittansicht eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung in der Form eines Dosierkopfes;

Fig. 2 schematisch eine Unteransicht des in Fig. 1 gezeigten Dosierkopfes;

Fig. 3 schematisch eine Draufsicht des in Fig. 1 gezeigten

Dosierkopfes;

Fig. 4 schematisch ein Beispiel einer Verwendung der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung bei einer Vorrichtung zum Aufbringen von Mikrotröpfchen auf ein Substrat; und

Fig. 5, 6, 7a), 7b) und 8 schematisch Querschnittansichten von Beispielen alternativer Fluidhandhabungsvorrichtungen gemäß der Erfindung.

Bezugnehmend auf die Figuren werden nachfolgend bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung hinsichtlich eines Dosierkopfs detaillierter beschrieben. Es ist jedoch klar, daß die erläuterten Grundsätze in gleicher Weise für andere Fluidhandhabungsvorrichtungen, beispielsweise Einrichtungen zur Formatumwandlung zwischen Mikrotiterplatten mit unterschiedlichen Rastermaßen gelten können.

Bezugnehmend auf die Fig. 1 bis 3 wird nachfolgend ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung, bei der es sich um einen Dosierkopf handeln kann, näher erläutert. Bei dem Dosierkopf kann es sich beispielsweise um einen Chip handeln, der mit den Verfahren der Silizium-Mikromechanik hergestellt ist. Alternative kann der Dosierkopf beispielsweise mittels einer Spritzgußtechnik aus einem Kunststoff oder einem Polymer gebildet sein. Ferner kann der Dosierkopf aus einem Siliziumglasverbund, einem Metall oder einer Keramik bestehen.

Eine schematische Querschnittansicht eines solchen Chips, d.h. einer erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung ist in Fig. 1 gezeigt und mit dem Bezugszeichen 20 bezeichnet, wobei Fig. 1 ferner eine vergrößerte Ansicht 22 des Bereichs, in dem die Düsenöffnungen 14 angeordnet sind, enthält. Der Chip bzw. das Substrat 20 besitzt eine erste Oberfläche 21 und eine zweite Oberfläche 23. Die Düsen 14 sind

in der zweiten Oberfläche 23, d.h. in den Figuren in der Unterseite, des Chips 20 mikrostrukturiert und gegenüber der umgebenden Siliziumoberfläche exponiert. In Fig. 1 sind sechs nebeneinander angeordnete Düsen 14 dargestellt, wobei eine Unteransicht des Chips mit dem in der Unterseite desselben strukturierten Düsen 14 in Fig. 2 gezeigt ist, wobei zu sehen ist, daß das dargestellte Ausführungsbeispiel eines Dosierkopfes vierundzwanzig Düsen enthält. Wie ebenfalls zu erkennen ist, sind die Düsen bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel gegenüber der umgebenden Siliziumoberfläche exponiert, wobei der Dosierkopf in der Unteransicht desselben von einer Umrandung 24 umgeben ist. Die Düsen 14 sind bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel über Fluidleitungen bzw. Medienleitungen 26 mit Medienreservoirs 28 (Fig. 3) verbunden, die ebenfalls auf dem Chip integriert sind. Die Medienreservoirs 28 sind in der ersten Oberfläche 21 des Chips 20 strukturiert. Aufgrund der Darstellung als Querschnitt sind in Fig. 1 die vier inneren Medienleitungen lediglich als vertikale Leitungen zu sehen.

Eine schematische Draufsicht des in Fig. 1 gezeigten Dosierkopfes 20 ist in Fig. 3 dargestellt, wobei vierundzwanzig Medienreservoirs 28, die über Medienleitungen 26 mit jeweiligen Düsen 14 verbunden sind, dargestellt sind. Die Medienreservoirs 28 sind bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel in der den Düsen 14 gegenüberliegenden Oberfläche des Chips, der den Dosierkopf bildet, strukturiert. Die Medienreservoirs 28 werden vorzugsweise so ausgelegt, daß sie mit Standard-Pipettierautomaten automatisiert mit Flüssigkeiten gefüllt werden können. Dazu können dieselben beispielsweise identische Durchmesser und Abstände besitzen wie die Kammern einer bekannten Mikrotiterplatte, beispielsweise einer 348-Well-Mikrotiterplatte. Die Flüssigkeit aus den Medienreservoirs 28 wird vorzugsweise durch Kapillarkräfte über die Medienleitungen 26 zu den Düsen 14 gezogen. Die Medienleitungen 26 dienen dabei dazu, die eng beieinanderliegenden Düsen 14 mit Flüssigkeit aus einem größeren Reservoir 28 zu

versorgen. Die Befüllung der Struktur kann durch eine aktive Steuerung, beispielsweise das Anlegen eines externen Drucks, unterstützt werden.

Die bezugnehmend auf die Fig. 1 bis 3 beschriebenen Düsen können beispielsweise einen Durchmesser von 200 μm aufweisen, wobei die Medienleitungen 26 ebenfalls eine Breite von 200 μm aufweisen können. Somit lassen sich bequem vierundzwanzig Düsen in einem Array aus sechs mal vier Düsen, wie in Fig. 2 zu sehen ist, im gegenseitigen Abstand von 1 mm anordnen. Der limitierende Faktor für die Anzahl der Düsen, die sich in einem Array anordnen lassen, ist die Breite der Verbindungskanäle, welche die Düsen mit den Reservoirs verbinden. Diese Verbindungskanäle müssen zwischen den Düsen nach außen geführt werden. Bei einer Reduzierung der Breite dieser Kanäle lassen sich auch 48, 96 oder mehr Düsen auf einem Dosierkopf unterbringen.

In Fig. 4 ist eine schematische Querschnittansicht einer Vorrichtung zum Aufbringen von Mikrotröpfchen auf ein Substrat 2 dargestellt, bei der die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung verwendbar ist. Wie in Fig. 4 gezeigt ist, ist ein Piezo-Biegewandler 4 einseitig an einer Halterung 6 eingespannt, wobei an dem nicht eingespannten Ende des Piezo-Biegewandlers 4 ein Dosierkopf 8 angebracht ist. Der Dosierkopf 8 kann durch eine erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung gebildet sein.

Wie in Fig. 4 zu sehen ist, ist die Halterung 6 derart ausgestaltet, daß dieselbe einen Anschlag 10 bildet, durch den eine Bewegung des Piezo-Biegewandlers 4 und somit des Dosierkopfes 8, die schematisch durch den Pfeil 12 gezeigt ist, bei der Darstellung von Fig. 4 nach unten begrenzt ist. Der Dosierkopf 8 weist eine Mehrzahl der Düsenöffnungen 14 auf, über denen jeweils eine Flüssigkeitsmenge angeordnet ist, wie durch das Bezugszeichen 16 schematisch angezeigt ist und im weiteren detaillierter erläutert wird.

Im Betrieb wird nun der Piezo-Biegewandler 4 angetrieben, um den Dosierkopf 8 nach unten zu bewegen. Diese Bewegung wird abrupt beendet, wenn das rechte Ende des Piezo-Biegewandlers auf den Anschlag 10 trifft, so daß der Dosierkopf 8 mit einer starken negativen Beschleunigung beaufschlagt wird. Durch diese starke negative Beschleunigung bewirkt die Trägheit der oberhalb der Düsenöffnungen 14 angeordneten Flüssigkeitsmengen 16, daß ein Mikrotröpfchen aus den Düsenöffnungen 14 getrieben wird und auf das Substrat 2 trifft. Handelt es sich dabei jeweils um unterschiedliche Flüssigkeiten, kann dadurch mittels der Mehrzahl von Düsenöffnungen 14 ein Array von Analyten auf dem Substrat 2 erzeugt werden. Wie in Fig. 4 schematisch gezeigt ist, ist es vorteilhaft, daß der Dosierkopf 8 zu dem Zeitpunkt, zu dem derselbe mit der negativen Beschleunigung beaufschlagt wird, unmittelbar benachbart zu dem Substrat angeordnet ist, um ein exaktes Positionieren der Mikrotröpfchen auf dem Substrat 2 zu ermöglichen und ferner zu bewirken, daß mögliche Satelliten-tröpfchenanteile sich mit dem Muttertröpfchen vereinigen.

Das tatsächliche Profil der Beschleunigung, mit der der Dosierkopf beaufschlagt wird, kann über die Flankensteilheit des Spannungssignals, mit dem der Biegewandler angetrieben wird, variiert werden. Die Amplitude der Bewegung kann einfach über die Länge des Piezo-Biegewandlers oder die Amplitude des Spannungssignals angepaßt werden, wobei, wie in Fig. 4 gezeigt ist, ein Anschlag 10 vorgesehen sein kann, um das abrupte Abbremsen des Dosierkopfes zu unterstützen. Alternativ kann es ausreichend sein, ein schlagartiges Abbremsen des Dosierkopfes über ein elektrisches Steuersignal mit hoher Flankensteilheit zu bewirken.

Neben dem in Fig. 4 dargestellten Piezo-Biegewandler kann als Antriebseinrichtung zur schlagartigen Beschleunigung des Dosierkopfes beispielsweise ein Piezo-Stapelaktor verwendet werden. In diesem Fall empfiehlt es sich jedoch, die Weglän-

ge des Aktors, die typischerweise zwischen 20 μm und 100 μm liegt, durch einen mechanischen Hebel zu vergrößern. Insgesamt ist es vorteilhaft, wenn die gesamte Strecke, um die der Dosierkopf bewegt wird, größer ist als der Durchmesser des Tropfens, der aus der Düse ausgeschleudert werden soll. Bei sehr kleinen Bewegungen besteht sonst die Gefahr, daß ein Tropfen, der sich bereits außerhalb der Düse befindet, wieder in die Düse zurückgezogen wird, bevor er vollständig abreißen kann. Überdies kann es vorteilhaft sein, den Dosierkopf nach dem schlagartigen Abbremsen, nachdem sich derselbe auf das Substrat zubewegt hat, wieder mit hoher Geschwindigkeit von dem Substrat wegzubewegen, um dadurch das Abreißen des Tropfens vorteilhaft zu beeinflussen.

Insgesamt ist es vorteilhaft, den Dosierkopf 8 und die mechanische Antriebsvorrichtung, die bei dem Ausführungsbeispiel in Fig. 4 durch den Piezo-Biegewandler 4 und die Halterung 6 gebildet ist, modular auszulegen, so daß der Dosierkopf einfach ausgetauscht werden kann.

Um zu vermeiden, daß sich die Flüssigkeiten aus verschiedenen Medienleitungen im Bereich der Düsen untereinander vermischen, kann die Oberseite des Chips entweder mit einer hydrophoben Schicht (nicht dargestellt), mit einer Folie oder einem auf die Oberseite des Chips gebondeten weiteren Siliziumchip oder Glas-Chip bedeckt sein. Ein solcher Deckelchip 30 ist in Fig. 5 gezeigt, wobei zu erkennen ist, daß der Deckelchip 30 Öffnungen 32 besitzt, die eine Befüllung der Medienreservoirs 28 ermöglichen. Es kann bevorzugt sein, als Deckelschicht 30 eine elastische Folie zu verwenden, die aufgrund ihrer Nachgiebigkeit Vorteile gegenüber einer starren Abdeckplatte haben kann.

Bei den oben beschriebenen Ausführungsbeispielen eines Dosierkopfes kann die Dosierqualität von den Strömungswiderständen der Flüssigkeit in den Medienleitungen abhängen. Es kann daher bevorzugt sein, bei dem Dosierkopf die direkt

über der Düse stehende Flüssigkeitsmasse zu vergrößern, um zu erreichen, daß die Dosierqualität unabhängig von den Strömungswiderständen der Medienleitungen wird. Ausführungsbeispiele von Dosierköpfen, bei denen eine solche Vergrößerung der Flüssigkeitsmasse oberhalb der Düsen realisiert ist, sind in den Fig. 6 und 7 gezeigt. Wie in Fig. 6 zu sehen ist, ist über den Düsen 14 jeweils eine axiale Steigleitung 34 angeordnet, die sich entgegengesetzt zu der Ausstoßrichtung erstreckt. Diese Steigleitungen können über eine T-förmige Verbindung (nicht dargestellt) nahe der Düse an die Medienleitungen angebunden sein, die sich unverändert an der Oberseite des Chips befinden. Die Steigleitungen 34 befüllen sich mit Flüssigkeit aus den Medienleitungen allein aufgrund von Kapillarkräften. Es sei angemerkt, daß die Medienleitungen aus Gründen der Übersichtlichkeit in den Querschnittansichten der Fig. 5 bis 7 nicht dargestellt sind.

In den Fig. 7a) und 7b) sind zwei Schnittansichten des Dosierkopfes 8, der bei der Vorrichtung, die in Fig. 1 gezeigt ist, verwendet ist, dargestellt, wobei der Schnitt in Fig. 7a) entlang der Querrichtung vier Düsen 14 zeigt, während der Schnitt in Fig. 7b) entlang der Längsrichtung sechs Düsen 14 zeigt, so daß sich wiederum eine Gesamtzahl von vierundzwanzig Düsen ergibt. Wie in den Fig. 7a) und 7b) zu erkennen ist, ist bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel über der Deckelschicht 30 eine weitere Schicht 36 angeordnet, die zum einen vergrößerte Medienreservoirs 38 und zum anderen vergrößerte Steigleitungen 40 liefert. Auch diese Steigleitungen 40 befüllen sich mit Flüssigkeit aus den Medienleitungen (nicht dargestellt) allein aufgrund von Kapillarkräften. Somit sind die außenliegenden Reservoirs sehr bequem mit Standard-Pipettierautomaten zu befüllen, während sich die Steigleitungen automatisch über Kapillarkräfte befüllen.

Die nach oben offenen Steigleitungen 34 bzw. 40 bewirken, daß die direkt über der Düse stehende Flüssigkeitsmasse ver-

größert ist. Die in den Steigleitungen befindliche Flüssigkeit wird anders als die Flüssigkeit in den Medienleitungen 26 bzw. die Flüssigkeit in den Reservoirs 28 direkt in Richtung Düse beschleunigt und ist über einen minimalen Strömungswiderstand an diese angekoppelt. Wird der Dosierkopf beispielsweise auf eine Bewegung nach unten hin schlagartig abgebremst, beispielsweise durch den in Fig. 1 gezeigten Anschlag 10, so wird die Flüssigkeit aus den Steigleitungen 34 bzw. 40 direkt in Richtung Düsenausgang beschleunigt, wohingegen die in den Reservoirs 28 befindliche Flüssigkeit erst über die Medienleitungen 26 quer zur Beschleunigungsrichtung fließen muß. Dabei muß die Flüssigkeit einen sehr viel größeren Strömungswiderstand überwinden.

Wie bereits oben ausgeführt wurde, sind die Steigleitungen 34 bzw. 40 derart ausgeführt, daß sie aufgrund von Kapillarkräften stets mit Flüssigkeit befüllt sind. Neben den beschriebenen Ausführungsbeispielen, bei denen jede Düse einen eigenen Flüssigkeitsspeicherbereich aufweist, können auch mehrere Düsen eine Düsengruppe bilden und über eine gemeinsame Medienleitung mit derselben Flüssigkeit versorgt werden. Ferner ist es möglich, mehrere Abdeckplatten übereinander zu montieren, um die Packungsdichte der Düsen zu erhöhen, da dann das System der Medienleitungen auf mehrere Ebenen verteilt werden kann. Indem Leitungen auf verschiedenen Ebenen geführt werden, können sich diese auch scheinbar kreuzen, ohne daß eine Vermischung der verschiedenen Flüssigkeiten in den jeweiligen Leitungen stattfindet.

In Fig. 8 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung dargestellt, bei der im Vergleich zu Fig. 7b) die Steigleitungen 40 weggelassen sind.

Zusätzlich zu der Verwendung der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung als ein Dosierkopf kann dieselbe ferner vorteilhaft eingesetzt werden, um eine Formatumwandlung

zwischen Mikrotiterplatten mit unterschiedlichen Rastermaßen zu realisieren. Zu diesem Zweck können die Muster von Eingangsöffnungen und Ausgangsöffnungen an unterschiedliche Rastermaße von Mikrotiterplatten angepaßt sein, so daß mittels der Eingangsöffnungen ein Fluid bzw. eine Flüssigkeit von einer Mikrotiterplatte mit einem ersten Rastermaß aufgenommen werden kann und mittels der Ausgangsöffnungen das Fluid bzw. die Flüssigkeit zu einer Mikrotiterplatte mit einem zweiten Rastermaß ausgegeben werden kann.

Unter dem Ausdruck Muster von Fluideingängen und Fluidausgängen ist hierin zum einen die Anordnung der Fluid-Eingänge und -Ausgänge unter Einbeziehung der Beabstandung derselben zueinander zu verstehen. Zum anderen betrifft der Ausdruck jedoch alternativ oder zusätzlich auch die Größe und/oder Form der Fluid-Eingänge und -Ausgänge.

Patentansprüche

1. Fluidhandhabungsvorrichtung mit folgenden Merkmalen:

einem Substrat (20) mit einer ersten Oberfläche (21) und einer zweiten Oberfläche (23);

einer Mehrzahl von in einem ersten Muster in der ersten Oberfläche (21) des Substrats (20) gebildeten Fluideingängen (28);

einer Mehrzahl von in einem zweiten, von dem ersten Muster unterschiedlichen Muster in der zweiten Oberfläche (23) des Substrats (20) gebildeten Fluidausgängen (14);
und

einer Mehrzahl von in dem Substrat (20) gebildeten Fluidleitungen (26) zum Verbinden jeweiliger Fluideingänge (28) mit jeweiligen Fluidausgängen (14).

2. Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1, bei der das erste Muster Abstände zwischen benachbarten Fluideingängen (28) definiert, die größer sind als Abstände zwischen benachbarten Fluidausgängen (14), die durch das zweite Muster definiert sind.
3. Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, bei der die Fluideingänge (28) in dem ersten Muster im Rastermaß von Mikrotiterplatten angeordnet sind.
4. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die Fluideingänge (28) Fluidreservoirs definieren, die von der ersten Oberfläche (21) aus befüllbar sind.

5. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der die Fluidausgänge (14) in einem Raster angeordnet sind, in dem Analyte auf einen Biochip aufgebracht werden sollen.
6. Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, bei der die Fluideingänge (28) in dem ersten Muster in einem ersten Mikrotiterplatten-Rastermaß angeordnet sind und die Fluidausgänge (14) in dem zweiten Muster in einem zweiten Mikrotiterplatten-Rastermaß angeordnet sind.
7. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der die Fluidleitungen (26) derart dimensioniert sind, daß ein Fluid durch Kapillarkräfte durch dieselben bewegbar ist.
8. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der das Substrat aus Silizium, einem Siliziumglasverbund, einem Metall oder einer Keramik besteht.
9. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der das Substrat aus einem Kunststoff oder einem Polymer besteht.
10. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei der das Substrat mehrere Ebenen aufweist und die Fluidleitungen über die mehreren Ebenen verteilt sind.

Fluidhandhabungsvorrichtung mit Formatumwandlung

Zusammenfassung

Ein Fluidhandhabungsvorrichtung umfaßt ein Substrat (20) mit einer ersten Oberfläche (21) und einer zweiten Oberfläche (23). Eine Mehrzahl von Fluideingängen (28), bei denen es sich vorzugsweise um Medienreservoirire handelt, ist in einem ersten Muster in der ersten Oberfläche (21) des Substrats (20) gebildet. Eine Mehrzahl von Fluidausgängen, bei denen es sich vorzugsweise um Düsen handelt, ist in einem zweiten, von dem ersten Muster unterschiedlichen Muster in der zweiten Oberfläche (23) des Substrats (20) gebildet. Eine Mehrzahl von in dem Substrat (20) gebildeten Fluidleitungen (26) zum Verbinden jeweiliger Fluideingänge (28) mit jeweiligen Fluidausgängen (14) ist vorgesehen, so daß eine Formatumwandlung von den Fluideingängen zu den Fluidausgängen bewirkt wird.

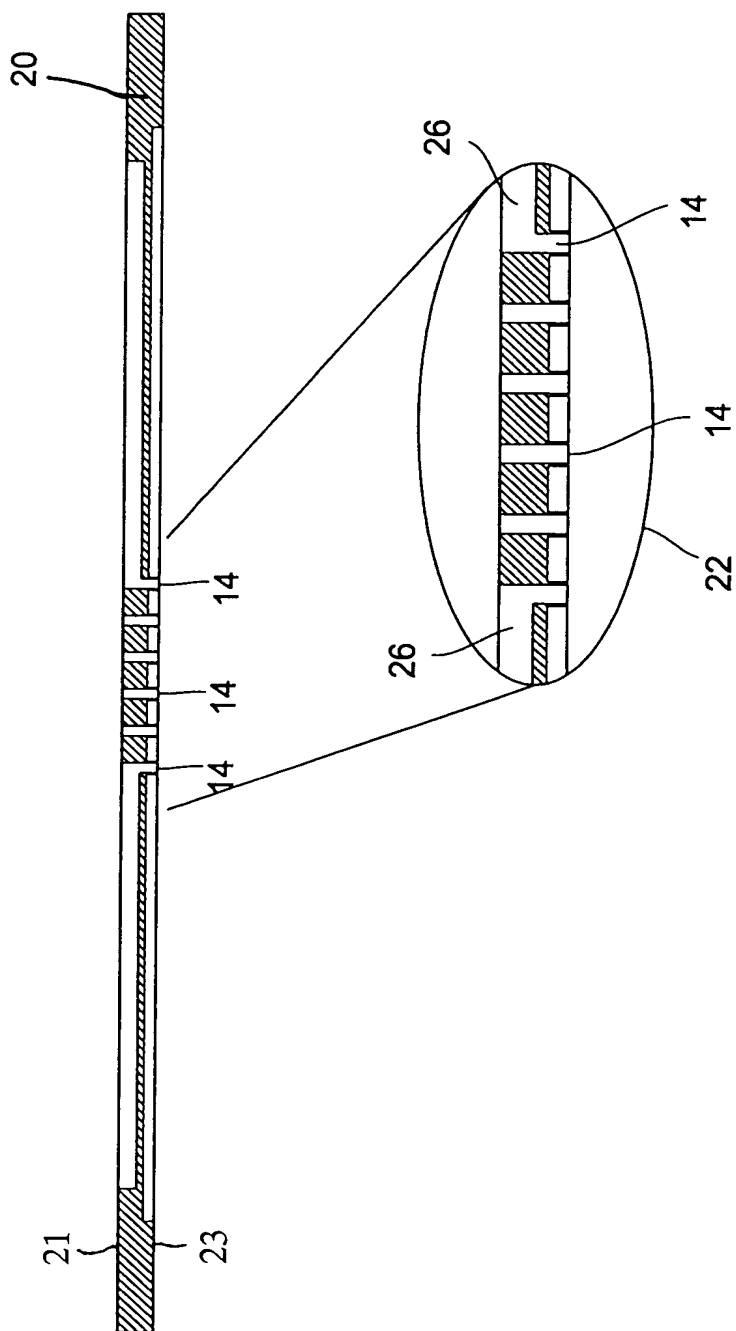


FIG. 1

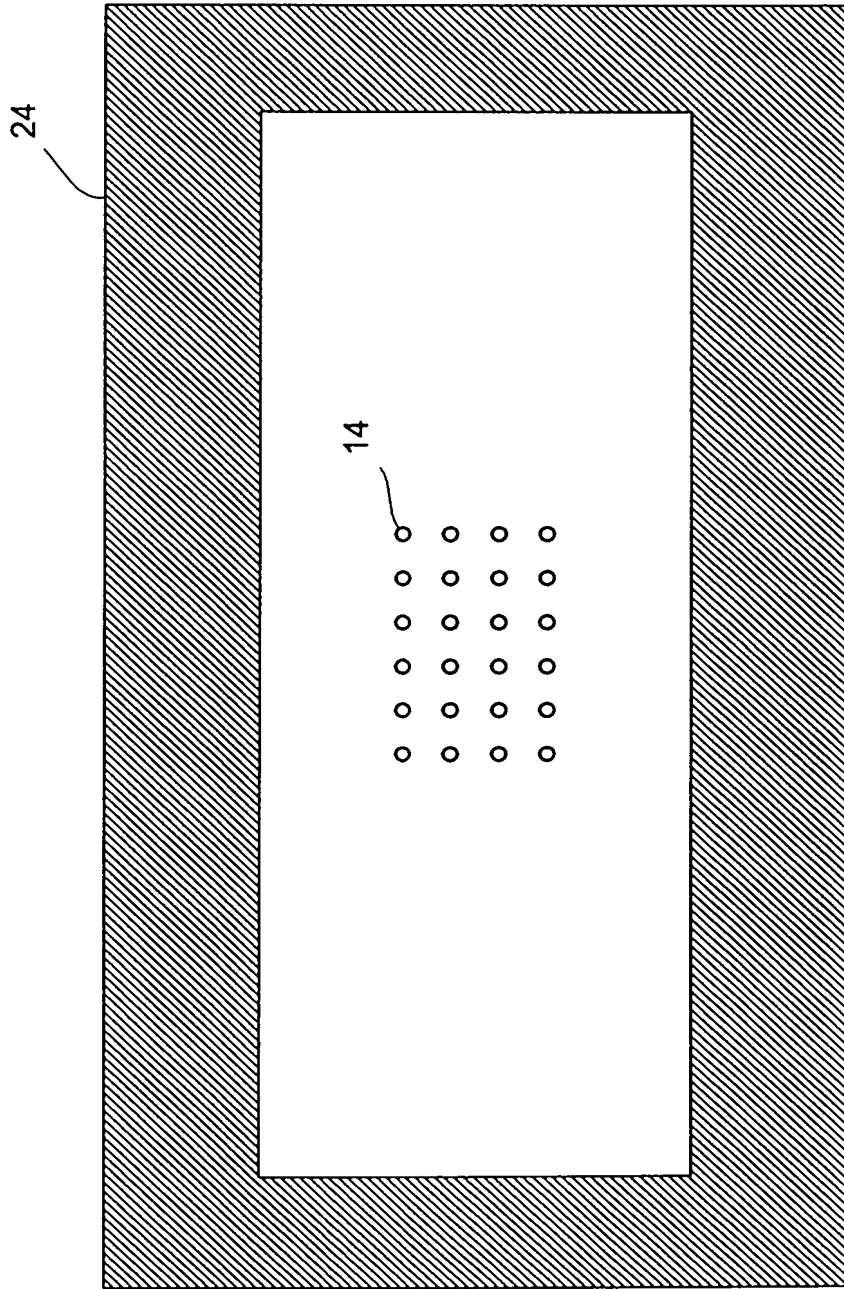


FIG. 2

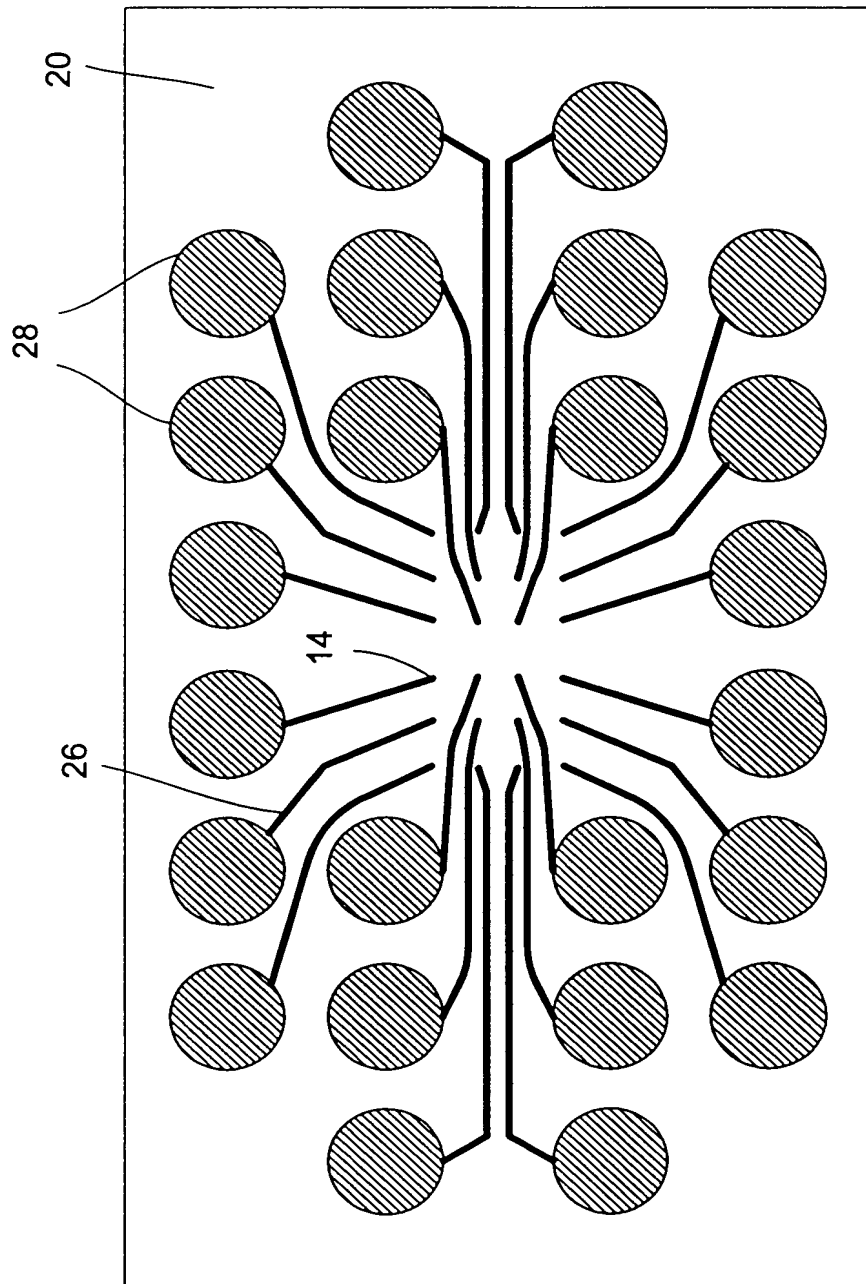


FIG. 3

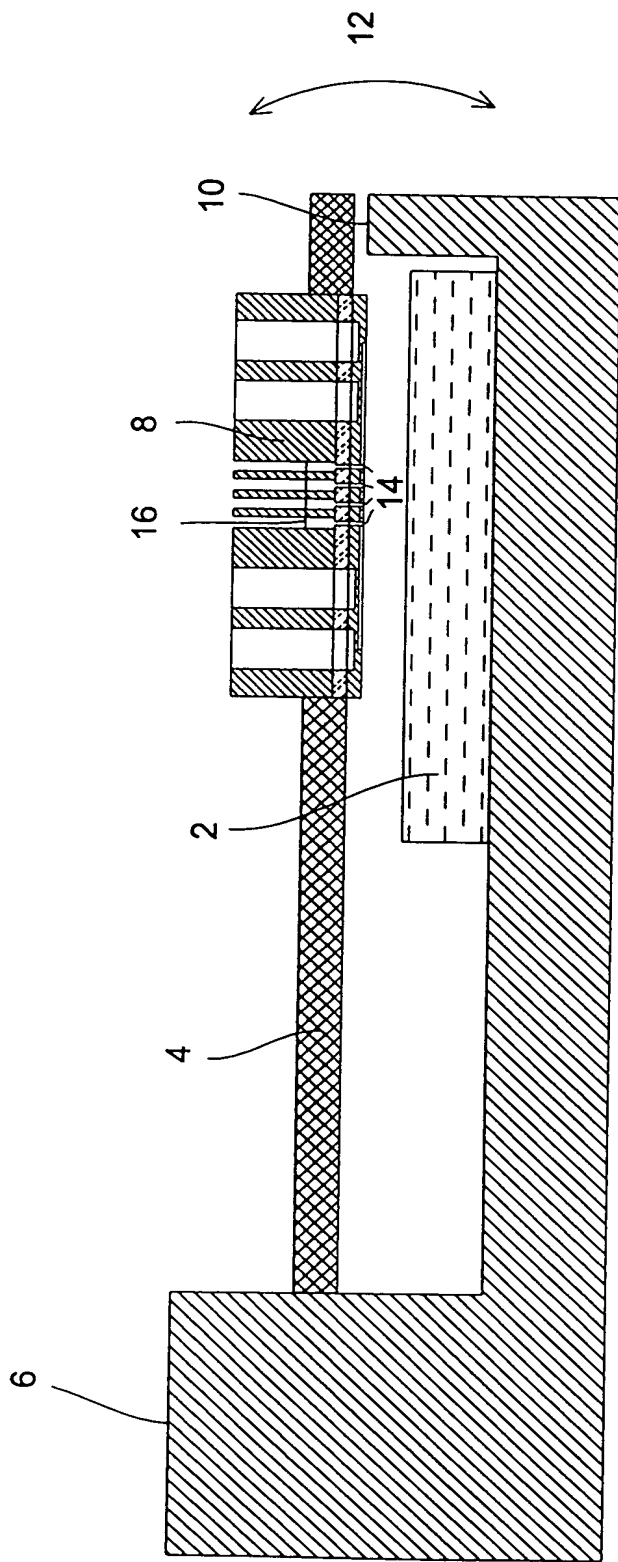


FIG. 4

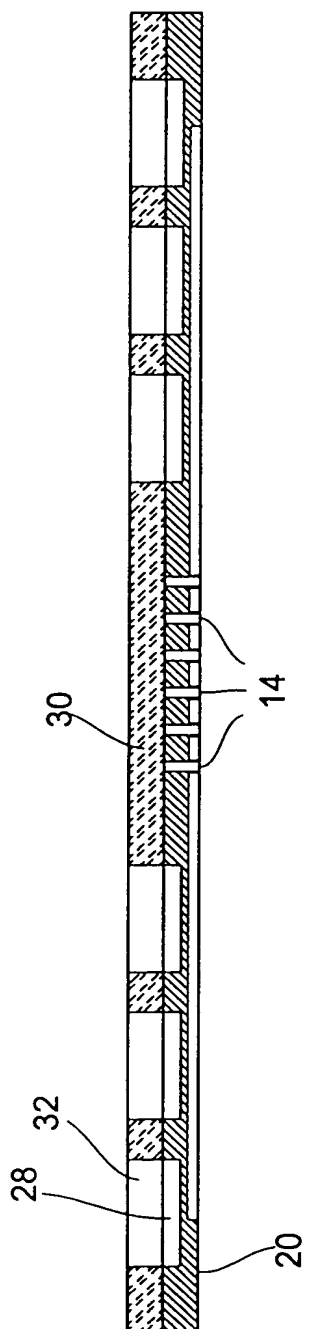


Fig. 5

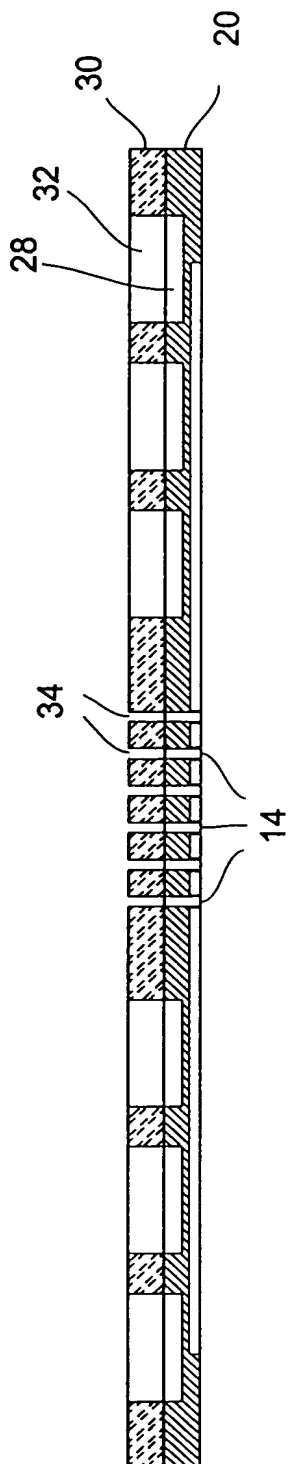
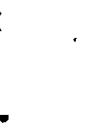
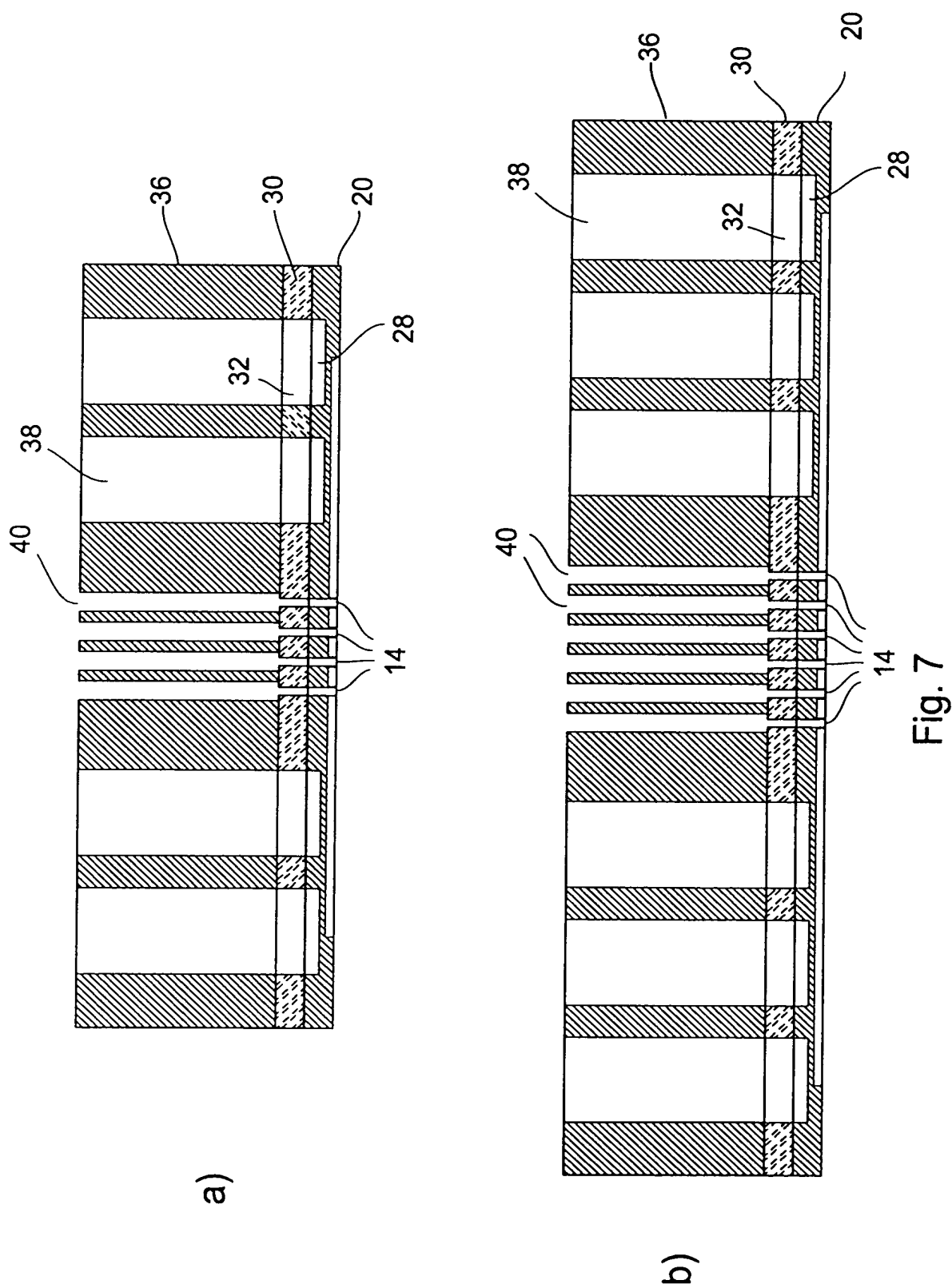
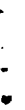


Fig. 6







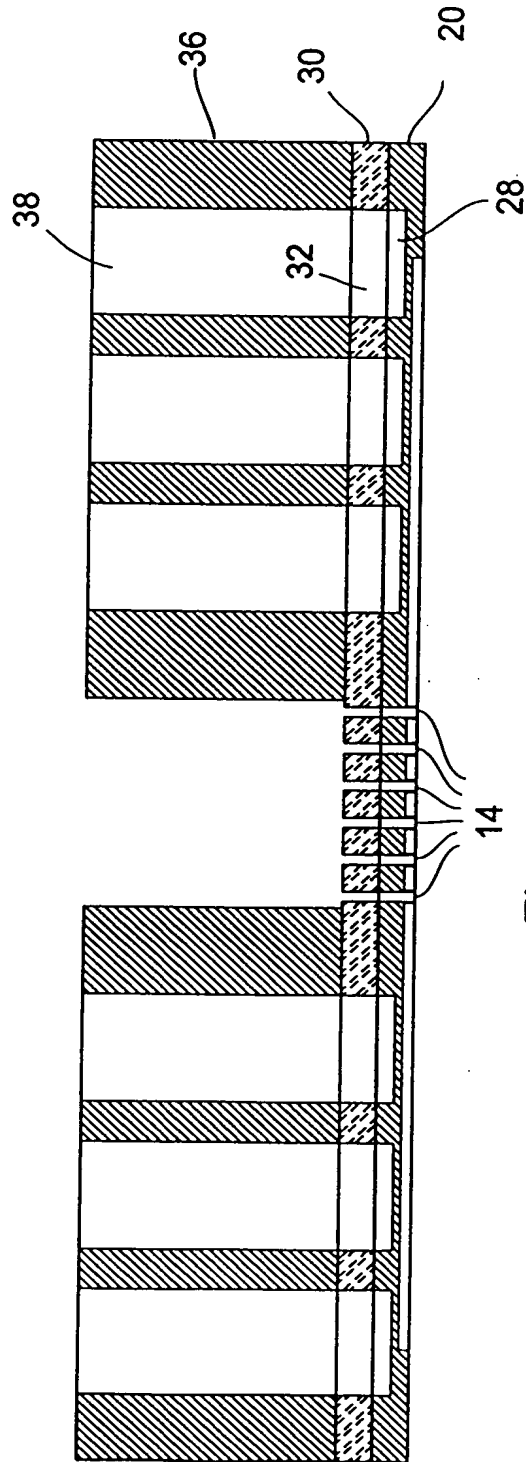


Fig.8



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :

B01J 19/00, B01L 3/02, F04B 19/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/56442

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

28. September 2000 (28.09.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02542

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. März 2000 (22.03.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 13 076.0

23. März 1999 (23.03.99)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):
HAHN-SCHICKARD-GESELLSCHAFT FÜR
ANGEWANDTE FORSCHUNG E. V. [DE/DE];
Wilhelm-Schickard-Strasse 10, D-78052 Villingen-
gen-Schwenningen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZENGERLE, Roland
[DE/DE]; Weiherstrasse 15/2, D-78050 Villingen-
gen-Schwenningen (DE). HEY, Nicolaus [DE/DE];
Hardter Strasse 22, D-78664 Eschbronn-Mariazell (DE).
GRUHLER, Holger [DE/DE]; Auf der Breite 30, D-78609
Tuningen (DE). FREYGANG, Michael [DE/DE]; Ri-
etheimer Strasse 4/2, D-78050 Villingen-Schwenningen
(DE). MÜLLER, Martin [DE/DE]; Schloss Hohenstein,
D-78661 Dietingen (DE).(74) Anwälte: SCHOPPE, Fritz usw.; Schoppe, Zimmermann &
Stöckeler, Postfach 71 08 67, D-81458 München (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO
Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

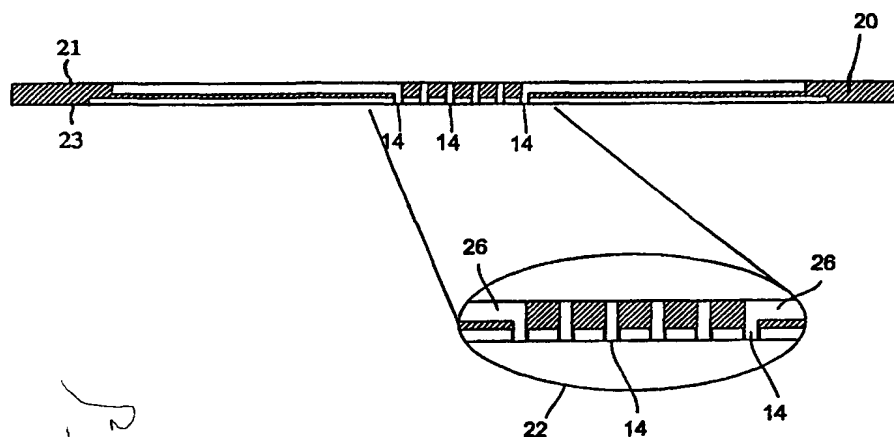
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: FLUIDS MANIPULATION DEVICE WITH FORMAT CONVERSION

(54) Bezeichnung: FLUIDHANDHABUNGSVORRICHTUNG MIT FORMATUMWANDLUNG



(57) Abstract

The invention relates to a fluids manipulation device comprising a substrate (20) having a first surface (21) and a second surface (23). A plurality of fluid inlets (28), preferably media reservoirs, following a first pattern is formed on the first surface (21) of the substrate (20). A plurality of fluid outlets, preferably nozzles, following a second pattern differing from the first pattern is formed on the second surface (23) of the substrate (20). A plurality of fluid lines (26) formed on the substrate (20) for connecting the fluid inlets (28) to the corresponding fluid outlets (14) is provided so that format conversion is effected from the fluid inlets to the fluid outlets.

(57) Zusammenfassung

Ein Fluidhandhabungsvorrichtung umfasst ein Substrat (20) mit einer ersten Oberfläche (21) und einer zweiten Oberfläche (23). Eine Mehrzahl von Fluideingängen (28), bei denen es sich vorzugsweise um Medienreservoirire handelt, ist in einem ersten Muster in der ersten Oberfläche (21) des Substrats (20) gebildet. Eine Mehrzahl von Fluidausgängen, bei denen es sich vorzugsweise um Düsen handelt, ist in einem zweiten, von dem ersten Muster unterschiedlichen Muster in der zweiten Oberfläche (23) des Substrats (20) gebildet. Eine Mehrzahl von in dem Substrat (20) gebildeten Fluidleitungen (26) zum Verbinden jeweiliger Fluideingänge (28) mit jeweiligen Fluidausgängen (14) ist vorgesehen, so dass eine Formatumwandlung von den Fluideingängen zu den Fluidausgängen bewirkt wird.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Fluidhandhabungsvorrichtung mit Formatumwandlung

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Fluidhandhabungsvorrichtung, die eine Formatumwandlung zwischen einer Mehrzahl von Fluideingängen und einer Mehrzahl von Fluidausgängen liefert, die beispielsweise zur Verwendung in einem Dosierkopf geeignet ist.

Die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung ist beispielsweise vorteilhaft in dem Dosierkopf einer Vorrichtung zum Aufbringen zumindest eines Mikrotröpfchens auf ein Substrat verwendbar, mit der eine Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat aufbringbar sind. Insbesondere ist die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung geeignet, um bei der Erzeugung von sogenannten Biochips, bei denen eine Mehrzahl unterschiedlicher Analyte auf ein Substrat aufgebracht ist, um unterschiedliche Stoffe in einer unbekannten Probe nachzuweisen, verwendet zu werden. Daneben ist die vorliegende Erfindung geeignet, um eine Formatumwandlung zwischen Mikrotiterplatten mit unterschiedlichen Rastermaßen zu implementieren.

Die zunehmende Entschlüsselung der Genome von Menschen, Tieren und Pflanzen schafft eine Vielzahl neuer Möglichkeiten, von der Diagnose von genetisch bedingten Krankheiten bis hin zur wesentlich beschleunigten Suche nach pharmazeutisch interessanten Wirkstoffen. So werden beispielsweise die oben genannten Biochips künftig eingesetzt werden, um Lebensmittel hinsichtlich einer Vielzahl möglicher, gentechnisch veränderter Bestandteile zu untersuchen. In einem weiteren Anwendungsgebiet können derartige Biochips verwendet werden, um bei genetisch bedingten Krankheiten den genauen Gendefekt festzustellen, um daraus die ideale Strategie zur Behandlung der Krankheit abzuleiten.

Die Biochips, die für derartige Anwendungen verwendbar sind, bestehen in der Regel aus einem Trägermaterial, d.h. einem Substrat, auf welches eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen in Form eines Rasters, aufgebracht wird. Typische Rasterabstände in dem Array liegen zwischen 100 μm und 1.000 μm . Die Vielfalt der unterschiedlichen Substanzen, die als sogenannte Analyte bezeichnet werden, auf einem Biochip reicht je nach Anwendung von einigen wenigen unterschiedlichen Stoffen bis hin zu einigen 100.000 verschiedenen Stoffen pro Substrat. Mit jedem dieser unterschiedlichen Analyte kann ein ganz bestimmter Stoff in einer unbekannten Probe nachgewiesen werden.

Bringt man eine unbekannte Probenflüssigkeit auf einen Biochip auf, so treten bei bestimmten Analyten Reaktionen auf, die über geeignete Verfahren, beispielsweise eine Fluoreszenzerfassung detektiert werden können. Die Anzahl der unterschiedlichen Analyte auf dem Biochip entspricht dabei der Anzahl der unterschiedlichen Bestandteile in der unbekannten Probenflüssigkeit, die mit dem jeweiligen Biochip gleichzeitig analysiert werden können. Bei einem solchen Biochip handelt es sich somit um ein Diagnosewerkzeug, mit welchem eine unbekannte Probe gleichzeitig und gezielt hinsichtlich einer Vielzahl von Inhaltsstoffen untersucht werden kann.

Zum Aufbringen der Analyte auf ein Substrat, um einen solchen Biochip zu erzeugen, sind derzeit drei grundsätzlich verschiedene Verfahren bekannt. Diese Verfahren werden alternativ je nach benötigter Stückzahl der Biochips bzw. nach notwendiger Analytenzahl pro Chip eingesetzt.

Das erste Verfahren wird als "Contactprinting" bezeichnet, wobei bei diesem Verfahren ein Bündel aus Stahlkapillaren verwendet wird, die im Inneren mit verschiedenen Analyten gefüllt sind. Dieses Bündel aus Stahlkapillaren wird auf das Substrat gestempelt. Beim Abheben des Bündels bleiben die

Analyte in Form von Mikrotröpfchen an dem Substrat haften. Bei diesem Verfahren wird die Qualität des Druckmusters allerdings sehr stark durch die Wirkung von Kapillarkräften bestimmt und hängt dadurch von einer Vielzahl von kritischen Parametern ab, beispielsweise der Qualität und der Beschichtung der Oberfläche des Substrats, der genauen Geometrie der Düse und vor allem von den verwendeten Medien. Daneben ist das Verfahren sehr anfällig gegenüber Verunreinigungen des Substrats sowie der Düsen. Dieses eben beschriebene Verfahren eignet sich bis zu einer Analytenvielfalt von einigen 100 pro Substrat.

Bei einem zweiten Verfahren zum Erzeugen von Biochips, dem sogenannten "Spotting" werden meist sogenannte Mikrodispenser eingesetzt, die ähnlich wie Tintendruker in der Lage sind, einzelne Mikrotröpfchen einer Flüssigkeit auf einen entsprechenden Steuerbefehl hin auf ein Substrat zu schießen. Ein solches Verfahren wird als "drop-on-demand" bezeichnet. Solche Mikrodispenser sind von einigen Firmen kommerziell erhältlich. Der Vorteil bei diesem Verfahren liegt darin, daß die Analyte berührungslos auf ein Substrat aufgebracht werden können, wobei der Einfluß von Kapillarkräften bedeutungslos ist. Ein wesentliches Problem besteht jedoch darin, daß es sehr teuer und überaus schwierig ist, eine Vielzahl von Düsen, die alle mit unterschiedlichen Medien versorgt werden, parallel, bzw. in einem Array, anzuordnen. Das limitierende Element ist hierbei die Aktorik sowie die Medienlogistik, die nicht in dem gewünschten Maße miniaturisierbar sind.

Als ein drittes Verfahren zur Herstellung von Biochips wird derzeit das sogenannte "Syntheseverfahren" verwendet, bei dem die Analyte, die in der Regel aus einer Kette aneinanderhängender Nukleinsäuren bestehen, chemisch auf dem Substrat hergestellt, also synthetisiert werden. Zur Abgrenzung der räumlichen Position der unterschiedlichen Analyte werden Verfahren verwendet, wie sie aus der Mikroelektronik bekannt

sind, beispielsweise Lithographieverfahren mit Maskentechnik. Dieses Syntheseverfahren ist unter dem genannten Verfahren mit Abstand das teuerste, wobei jedoch die größte Analytenvielfalt auf einem Chip herstellbar ist, in der Größenordnung von 100.000 verschiedenen Analyten pro Substrat.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Fluidhandhabungsvorrichtung zu schaffen, die es ermöglicht, Mikrotröpfchen aus einer Mehrzahl von Fluidreservoirien in einem vorbestimmten Muster kostengünstig und exakt auf ein Substrat aufzubringen.

Diese Aufgabe wird durch eine Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1 gelöst.

Die vorliegende Erfindung schafft eine Fluidhandhabungsvorrichtung mit einem Substrat mit einer ersten Oberfläche und einer zweiten Oberfläche. Eine Mehrzahl von Fluideingängen ist in einem ersten Muster in der ersten Oberfläche des Substrats gebildet. Eine Mehrzahl Fluidausgängen ist in einem zweiten, von dem ersten Muster unterschiedlichen Muster in der zweiten Oberfläche des Substrats gebildet. Schließlich ist eine Mehrzahl von Fluidleitungen in dem Substrat gebildet, um jeweilige Fluideingänge mit jeweiligen Fluidausgängen zu verbinden.

Die vorliegende Erfindung schafft somit eine Fluidhandhabungsvorrichtung, die eine Formatumwandlung zwischen einem ersten Muster und einem zweiten Muster liefert. Die automatische Formatumwandlung wird durch die Anordnung der Fluideingänge, der Fluidausgänge und durch die Medienleitungen bewirkt. Das Substrat der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung ist vorzugsweise mikromechanisch, d.h. beispielsweise durch Siliziumbearbeitungstechniken oder Spritzgußtechniken, gefertigt.

Die in der ersten Oberfläche des Substrats der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung gebildeten Fluideingänge sind vorzugsweise als Fluidreservoir ausgebaut, die im Rastermaß von gebräuchlichen Mikrotiterplatten, die beispielsweise 96, 384, 1536, usw., Kammern aufweisen, angeordnet sind. Somit können die Fluidreservoirs mit konventionellen Labor-Pipettierautomaten automatisiert und parallel befüllt werden. Dagegen sind die Düsen vorzugsweise in dem engeren Raster angeordnet, in dem Analyte auf Microarrays bzw. Biochips aufgebracht werden sollen.

Die vorliegende Erfindung basiert auf der Erkenntnis, daß bei den oben genannten bekannten Verfahren jeweils ein Positionierungsvorgang notwendig ist, um Flüssigkeiten, die aus weit voneinander entfernten Reservoirs aufgenommen werden, in engen Abständen auf ein Substrat zu drucken. Erfindungsgemäß kann die Fluidhandhabungsvorrichtung mit Standard-Automaten befüllt werden, wobei, obwohl die Flüssigkeit in "weit" voneinander beabstandete Öffnungen (Reservoirs) eingefüllt wird, Mikrotröpfchen ohne weiteren Positionierungsvorgang gleichzeitig und eng benachbart zueinander gedruckt werden können.

Die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung kann als ein Dosierkopf dienen oder in einem solchen vorteilhaft verwendet werden. Der Dosierkopf besitzt vorzugsweise Flüssigkeitsspeicherbereiche, die mit den Düsenöffnungen der Fluidhandhabungsvorrichtung fluidmäßig verbunden sind, derart, daß durch ein Beaufschlagen des Dosierkopfes mit einer Beschleunigung durch die Trägheit einer in dem Flüssigkeitsspeicherbereichen vorliegenden Flüssigkeit Mikrotröpfchen aus der Düsenöffnung treibbar sind. Dabei kann der Flüssigkeitsspeicherbereich vorzugsweise durch eine Steigleitung gebildet sein, die sich in einer Richtung von der Düsenöffnung weg erstreckt, die entgegengesetzt zu der Richtung ist, in der das Mikrotröpfchen aus dem Dosierkopf treibbar ist.

Die vorliegende Erfindung schafft somit eine Fluidhandhabungsvorrichtung, mit der beispielsweise Biochips kostengünstig in hohen Stückzahlen hergestellt werden können. Ferner ist die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung geeignet, um eine Formatumwandlung zwischen Mikrotiterplatten mit unterschiedlichen Rastermaßen durchzuführen.

Insbesondere ermöglicht die Erfindung vorteilhaft die Implementierung eines Dosierkopfes, bei dem durch eine mechanische Beschleunigung, mit der ein Dosierkopf durch ein externes mechanisches System beaufschlagt wird, Mikrotröpfchen aus dem Dosierkopf getrieben werden. Bei dem externen mechanischen System, daß eine Antriebseinrichtung darstellt, können beliebige geeignete Vorrichtungen verwendet werden, beispielsweise Piezo-Biegewandler, Piezo-Stapel, pneumatische Antriebe und dergleichen. Auf eine Flüssigkeit, die sich in mit der Düsenöffnung fluidmäßig verbundenen Bereichen, d.h. beispielsweise der Düse selbst, einer Medienleitung und einem Reservoir befinden wirken dabei Trägheitskräfte. Da die Flüssigkeit nicht starr mit dem Dosierkopf verbunden ist, ergibt sich infolge der Trägheitskräfte eine Beschleunigung der Flüssigkeit relativ zu dem die Flüssigkeit tragenden Dosierkopf. Die Flüssigkeit setzt sich somit relativ zu dem Dosierkopf in Bewegung. Ist diese Relativbewegung zwischen der sich in der Düse befindlichen Flüssigkeit und der Düsenöffnung groß genug, so reißt ein Mikrotropfen an der Düse ab. Die Größe dieses Tropfens ist durch die Größe und Dauer der Beschleunigung des Dosierkopfes, die Größe der Flüssigkeitsmasse, durch deren Trägheit der Ausstoß bewirkt wird, den Düsendurchmesser sowie den Strömungswiderstand der Bewegung der Flüssigkeit in dem Dosierkopf bestimmt. Die Richtung der Beschleunigung, mit der der Dosierkopf beaufschlagt wird, muß dabei so orientiert sein, daß die Flüssigkeit aufgrund ihrer Trägheit aus der Düse herausgeschleudert wird und sich nicht in Flüssigkeitsspeicherbereiche oder Medienleitungen in dem Dosierkopf zurückzieht.

Unter Verwendung der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung wird gleichzeitig eine Mehrzahl von Mikrotröpfchen auf ein Substrat aufgebracht, so daß kostengünstig und zuverlässig beispielsweise ein Biochip, bei dem unterschiedliche biologisch relevante Stoffe in einem regelmäßigen Muster auf ein Substrat aufgebracht sind, erzeugt werden kann. Durch die Beschleunigung des Dosierkopfes wird aus jeder einzelnen Düse in einem Dosierkopf gleichzeitig ein Mikrotröpfchen herausgetrieben, wobei die Trägheit der Flüssigkeit genutzt wird.

Der Dosierkopf mit der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung kann dabei mit unterschiedlichen Beschleunigungen beaufschlagt werden, um den Ausstoß von Flüssigkeitströpfchen zu bewirken. Eine Möglichkeit besteht darin, den Dosierkopf aus einer Position benachbart zu dem Substrat sehr stark aus seiner Ruhelage heraus zu beschleunigen, um eine Bewegung des Dosierkopfes von dem Substrat weg zu bewirken. Eine alternative Möglichkeit besteht darin, den Dosierkopf aus einer kontinuierlichen Bewegung zu dem Substrat hin heraus abrupt abzubremsen, wobei dieses Abbremsen beispielsweise durch einen mechanischen Anschlag unterstützt werden kann. Daneben ist es ebenfalls möglich, eine mechanisch genügend steife Halterung für den Dosierkopf vorzusehen, die in Bereiche der Eigenfrequenz derselben angeregt wird, derart, daß die Halterung und damit der Dosierkopf eine Halbschwingung durchführt. Die maximale Beschleunigung tritt in diesem Fall im Umkehrpunkt der Schwingung auf, so daß die Halterung und der Dosierkopf derart angeordnet werden, daß der Dosierkopf im Umkehrpunkt der Schwingung benachbart zu dem Substrat angeordnet ist.

Wird ein solcher Dosierkopf aus einer Bewegung auf das Substrat zu unmittelbar vor dem Substrat schlagartig abgebremst, behält die Flüssigkeit aufgrund ihrer Trägheit und aufgrund der Tatsache, daß sie mit dem Dosierkopf nicht starr verbunden ist, ihre Bewegung bei und wird aus der Düse

heraus auf das Substrat geschleudert. Wird ein unmittelbar über einem Substrat befindlicher, ruhender Dosierkopf schlagartig vom Substrat weg beschleunigt, kann die Flüssigkeit aufgrund ihrer Trägheit und aufgrund der Tatsache, daß sie mit dem Dosierkopf nicht starr verbunden ist, dieser Bewegung nicht folgen, und verläßt die Düse entgegengesetzt zur Richtung der Bewegung des Dosierkopfes, die durch die Beschleunigung von dem Substrat weg bewirkt wird, und steht zunächst frei im Raum, bevor die Tropfen aufgrund der Schwerkraft auf das Substrat fallen. Hierbei kann eine Vorrichtung vorgesehen sein, um ein elektrostatisches Feld zwischen Dosierkopf und Substrat zu erzeugen, um dadurch das Aufbringen der Tröpfchen auf das Substrat zu unterstützen.

In beiden oben genannten Fällen ist es günstig, wenn die Beschleunigung des Dosierkopfes in einer Position geschieht, in der der Abstand zwischen den Düsen in dem Dosierkopf und dem Substrat sehr gering ist. Dann ist gewährleistet, daß, wenn sich beim Ablösen der Mikrotropfen jeweils Satellitentropfen bilden, diese sich spätestens auf dem Substrat mit dem Muttertropfen vereinigen. Durch den geringen Abstand ist sichergestellt, daß die Satellitentropfen auch dann auf dem Muttertropfen landen, wenn sie die Düse unter einem etwas anderen Winkel verlassen haben.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend bezugnehmend auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 schematisch eine Querschnittansicht eines Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung in der Form eines Dosierkopfes;

Fig. 2 schematisch eine Unteransicht des in Fig. 1 gezeigten Dosierkopfes;

Fig. 3 schematisch eine Draufsicht des in Fig. 1 gezeigten

Dosierkopfes;

Fig. 4 schematisch ein Beispiel einer Verwendung der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung bei einer Vorrichtung zum Aufbringen von Mikrotröpfchen auf ein Substrat; und

Fig. 5, 6, 7a), 7b) und 8 schematisch Querschnittansichten von Beispielen alternativer Fluidhandhabungsvorrichtungen gemäß der Erfindung.

Bezugnehmend auf die Figuren werden nachfolgend bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung hinsichtlich eines Dosierkopfs detaillierter beschrieben. Es ist jedoch klar, daß die erläuterten Grundsätze in gleicher Weise für andere Fluidhandhabungsvorrichtungen, beispielsweise Einrichtungen zur Formatumwandlung zwischen Mikrotiterplatten mit unterschiedlichen Rastermaßen gelten können.

Bezugnehmend auf die Fig. 1 bis 3 wird nachfolgend ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung, bei der es sich um einen Dosierkopf handeln kann, näher erläutert. Bei dem Dosierkopf kann es sich beispielsweise um einen Chip handeln, der mit den Verfahren der Silizium-Mikromechanik hergestellt ist. Alternative kann der Dosierkopf beispielsweise mittels einer Spritzgußtechnik aus einem Kunststoff oder einem Polymer gebildet sein. Ferner kann der Dosierkopf aus einem Siliziumglasverbund, einem Metall oder einer Keramik bestehen.

Eine schematische Querschnittansicht eines solchen Chips, d.h. einer erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung ist in Fig. 1 gezeigt und mit dem Bezugszeichen 20 bezeichnet, wobei Fig. 1 ferner eine vergrößerte Ansicht 22 des Bereichs, in dem die Düsenöffnungen 14 angeordnet sind, enthält. Der Chip bzw. das Substrat 20 besitzt eine erste Oberfläche 21 und eine zweite Oberfläche 23. Die Düsen 14 sind

in der zweiten Oberfläche 23, d.h. in den Figuren in der Unterseite, des Chips 20 mikrostrukturiert und gegenüber der umgebenden Siliziumoberfläche exponiert. In Fig. 1 sind sechs nebeneinander angeordnete Düsen 14 dargestellt, wobei eine Unteransicht des Chips mit dem in der Unterseite desselben strukturierten Düsen 14 in Fig. 2 gezeigt ist, wobei zu sehen ist, daß das dargestellte Ausführungsbeispiel eines Dosierkopfes vierundzwanzig Düsen enthält. Wie ebenfalls zu erkennen ist, sind die Düsen bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel gegenüber der umgebenden Siliziumoberfläche exponiert, wobei der Dosierkopf in der Unteransicht desselben von einer Umrandung 24 umgeben ist. Die Düsen 14 sind bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel über Fluidleitungen bzw. Medienleitungen 26 mit Medienreservoirs 28 (Fig. 3) verbunden, die ebenfalls auf dem Chip integriert sind. Die Medienreservoirs 28 sind in der ersten Oberfläche 21 des Chips 20 strukturiert. Aufgrund der Darstellung als Querschnitt sind in Fig. 1 die vier inneren Medienleitungen lediglich als vertikale Leitungen zu sehen.

Eine schematische Draufsicht des in Fig. 1 gezeigten Dosierkopfes 20 ist in Fig. 3 dargestellt, wobei vierundzwanzig Medienreservoirs 28, die über Medienleitungen 26 mit jeweiligen Düsen 14 verbunden sind, dargestellt sind. Die Medienreservoirs 28 sind bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel in der den Düsen 14 gegenüberliegenden Oberfläche des Chips, der den Dosierkopf bildet, strukturiert. Die Medienreservoirs 28 werden vorzugsweise so ausgelegt, daß sie mit Standard-Pipettierautomaten automatisiert mit Flüssigkeiten gefüllt werden können. Dazu können dieselben beispielsweise identische Durchmesser und Abstände besitzen wie die Kammern einer bekannten Mikrotiterplatte, beispielsweise einer 348-Well-Mikrotiterplatte. Die Flüssigkeit aus den Medienreservoirs 28 wird vorzugsweise durch Kapillarkräfte über die Medienleitungen 26 zu den Düsen 14 gezogen. Die Medienleitungen 26 dienen dabei dazu, die eng beieinanderliegenden Düsen 14 mit Flüssigkeit aus einem größeren Reservoir 28 zu

versorgen. Die Befüllung der Struktur kann durch eine aktive Steuerung, beispielsweise das Anlegen eines externen Drucks, unterstützt werden.

Die bezugnehmend auf die Fig. 1 bis 3 beschriebenen Düsen können beispielsweise einen Durchmesser von 200 μm aufweisen, wobei die Medienleitungen 26 ebenfalls eine Breite von 200 μm aufweisen können. Somit lassen sich bequem vierundzwanzig Düsen in einem Array aus sechs mal vier Düsen, wie in Fig. 2 zu sehen ist, im gegenseitigen Abstand von 1 mm anordnen. Der limitierende Faktor für die Anzahl der Düsen, die sich in einem Array anordnen lassen, ist die Breite der Verbindungskanäle, welche die Düsen mit den Reservoirs verbinden. Diese Verbindungskanäle müssen zwischen den Düsen nach außen geführt werden. Bei einer Reduzierung der Breite dieser Kanäle lassen sich auch 48, 96 oder mehr Düsen auf einem Dosierkopf unterbringen.

In Fig. 4 ist eine schematische Querschnittansicht einer Vorrichtung zum Aufbringen von Mikrotröpfchen auf ein Substrat 2 dargestellt, bei der die erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung verwendbar ist. Wie in Fig. 4 gezeigt ist, ist ein Piezo-Biegewandler 4 einseitig an einer Halterung 6 eingespannt, wobei an dem nicht eingespannten Ende des Piezo-Biegewandlers 4 ein Dosierkopf 8 angebracht ist. Der Dosierkopf 8 kann durch eine erfindungsgemäße Fluidhandhabungsvorrichtung gebildet sein.

Wie in Fig. 4 zu sehen ist, ist die Halterung 6 derart ausgestaltet, daß dieselbe einen Anschlag 10 bildet, durch den eine Bewegung des Piezo-Biegewandlers 4 und somit des Dosierkopfes 8, die schematisch durch den Pfeil 12 gezeigt ist, bei der Darstellung von Fig. 4 nach unten begrenzt ist. Der Dosierkopf 8 weist eine Mehrzahl der Düsenöffnungen 14 auf, über denen jeweils eine Flüssigkeitsmenge angeordnet ist, wie durch das Bezugszeichen 16 schematisch angezeigt ist und im weiteren detaillierter erläutert wird.

Im Betrieb wird nun der Piezo-Biegewandler 4 angetrieben, um den Dosierkopf 8 nach unten zu bewegen. Diese Bewegung wird abrupt beendet, wenn das rechte Ende des Piezo-Biegewandlers auf den Anschlag 10 trifft, so daß der Dosierkopf 8 mit einer starken negativen Beschleunigung beaufschlagt wird. Durch diese starke negative Beschleunigung bewirkt die Trägheit der oberhalb der Düsenöffnungen 14 angeordneten Flüssigkeitsmengen 16, daß ein Mikrotröpfchen aus den Düsenöffnungen 14 getrieben wird und auf das Substrat 2 trifft. Handelt es sich dabei jeweils um unterschiedliche Flüssigkeiten, kann dadurch mittels der Mehrzahl von Düsenöffnungen 14 ein Array von Analyten auf dem Substrat 2 erzeugt werden. Wie in Fig. 4 schematisch gezeigt ist, ist es vorteilhaft, daß der Dosierkopf 8 zu dem Zeitpunkt, zu dem derselbe mit der negativen Beschleunigung beaufschlagt wird, unmittelbar benachbart zu dem Substrat angeordnet ist, um ein exaktes Positionieren der Mikrotröpfchen auf dem Substrat 2 zu ermöglichen und ferner zu bewirken, daß mögliche Satelliten-tröpfchenanteile sich mit dem Muttertröpfchen vereinigen.

Das tatsächliche Profil der Beschleunigung, mit der der Dosierkopf beaufschlagt wird, kann über die Flankensteilheit des Spannungssignals, mit dem der Biegewandler angetrieben wird, variiert werden. Die Amplitude der Bewegung kann einfach über die Länge des Piezo-Biegewandlers oder die Amplitude des Spannungssignals angepaßt werden, wobei, wie in Fig. 4 gezeigt ist, ein Anschlag 10 vorgesehen sein kann, um das abrupte Abbremsen des Dosierkopfes zu unterstützen. Alternativ kann es ausreichend sein, ein schlagartiges Abbremsen des Dosierkopfes über ein elektrisches Steuersignal mit hoher Flankensteilheit zu bewirken.

Neben dem in Fig. 4 dargestellten Piezo-Biegewandler kann als Antriebseinrichtung zur schlagartigen Beschleunigung des Dosierkopfes beispielsweise ein Piezo-Stapelaktor verwendet werden. In diesem Fall empfiehlt es sich jedoch, die Weglän-

ge des Aktors, die typischerweise zwischen 20 μm und 100 μm liegt, durch einen mechanischen Hebel zu vergrößern. Insgesamt ist es vorteilhaft, wenn die gesamte Strecke, um die der Dosierkopf bewegt wird, größer ist als der Durchmesser des Tropfens, der aus der Düse herausgeschleudert werden soll. Bei sehr kleinen Bewegungen besteht sonst die Gefahr, daß ein Tropfen, der sich bereits außerhalb der Düse befindet, wieder in die Düse zurückgezogen wird, bevor er vollständig abreißen kann. Überdies kann es vorteilhaft sein, den Dosierkopf nach dem schlagartigen Abbremsen, nachdem sich derselbe auf das Substrat zubewegt hat, wieder mit hoher Geschwindigkeit von dem Substrat wegzubewegen, um dadurch das Abreißen des Tropfens vorteilhaft zu beeinflussen.

Insgesamt ist es vorteilhaft, den Dosierkopf 8 und die mechanische Antriebsvorrichtung, die bei dem Ausführungsbeispiel in Fig. 4 durch den Piezo-Biegewandler 4 und die Halterung 6 gebildet ist, modular auszulegen, so daß der Dosierkopf einfach ausgetauscht werden kann.

Um zu vermeiden, daß sich die Flüssigkeiten aus verschiedenen Medienleitungen im Bereich der Düsen untereinander vermischen, kann die Oberseite des Chips entweder mit einer hydrophoben Schicht (nicht dargestellt), mit einer Folie oder einem auf die Oberseite des Chips gebondeten weiteren Siliziumchip oder Glas-Chip bedeckt sein. Ein solcher Deckelchip 30 ist in Fig. 5 gezeigt, wobei zu erkennen ist, daß der Deckelchip 30 Öffnungen 32 besitzt, die eine Befüllung der Medienreservoirs 28 ermöglichen. Es kann bevorzugt sein, als Deckelschicht 30 eine elastische Folie zu verwenden, die aufgrund ihrer Nachgiebigkeit Vorteile gegenüber einer starren Abdeckplatte haben kann.

Bei den oben beschriebenen Ausführungsbeispielen eines Dosierkopfes kann die Dosierqualität von den Strömungswiderständen der Flüssigkeit in den Medienleitungen abhängen. Es kann daher bevorzugt sein, bei dem Dosierkopf die direkt

über der Düse stehende Flüssigkeitsmasse zu vergrößern, um zu erreichen, daß die Dosierqualität unabhängig von den Strömungswiderständen der Medienleitungen wird. Ausführungsbeispiele von Dosierköpfen, bei denen eine solche Vergrößerung der Flüssigkeitsmasse oberhalb der Düsen realisiert ist, sind in den Fig. 6 und 7 gezeigt. Wie in Fig. 6 zu sehen ist, ist über den Düsen 14 jeweils eine axiale Steigleitung 34 angeordnet, die sich entgegengesetzt zu der Ausstoßrichtung erstreckt. Diese Steigleitungen können über eine T-förmige Verbindung (nicht dargestellt) nahe der Düse an die Medienleitungen angebunden sein, die sich unverändert an der Oberseite des Chips befinden. Die Steigleitungen 34 befüllen sich mit Flüssigkeit aus den Medienleitungen allein aufgrund von Kapillarkräften. Es sei angemerkt, daß die Medienleitungen aus Gründen der Übersichtlichkeit in den Querschnittansichten der Fig. 5 bis 7 nicht dargestellt sind.

In den Fig. 7a) und 7b) sind zwei Schnittansichten des Dosierkopfes 8, der bei der Vorrichtung, die in Fig. 1 gezeigt ist, verwendet ist, dargestellt, wobei der Schnitt in Fig. 7a) entlang der Querrichtung vier Düsen 14 zeigt, während der Schnitt in Fig. 7b) entlang der Längsrichtung sechs Düsen 14 zeigt, so daß sich wiederum eine Gesamtzahl von vierundzwanzig Düsen ergibt. Wie in den Fig. 7a) und 7b) zu erkennen ist, ist bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel über der Deckelschicht 30 eine weitere Schicht 36 angeordnet, die zum einen vergrößerte Medienreservoirs 38 und zum anderen vergrößerte Steigleitungen 40 liefert. Auch diese Steigleitungen 40 befüllen sich mit Flüssigkeit aus den Medienleitungen (nicht dargestellt) allein aufgrund von Kapillarkräften. Somit sind die außenliegenden Reservoirs sehr bequem mit Standard-Pipettierautomaten zu befüllen, während sich die Steigleitungen automatisch über Kapillarkräfte befüllen.

Die nach oben offenen Steigleitungen 34 bzw. 40 bewirken, daß die direkt über der Düse stehende Flüssigkeitsmasse ver-

größert ist. Die in den Steigleitungen befindliche Flüssigkeit wird anders als die Flüssigkeit in den Medienleitungen 26 bzw. die Flüssigkeit in den Reservoirs 28 direkt in Richtung Düse beschleunigt und ist über einen minimalen Strömungswiderstand an diese angekoppelt. Wird der Dosierkopf beispielsweise auf eine Bewegung nach unten hin schlagartig abgebremst, beispielsweise durch den in Fig. 1 gezeigten Anschlag 10, so wird die Flüssigkeit aus den Steigleitungen 34 bzw. 40 direkt in Richtung Düsenausgang beschleunigt, wohingegen die in den Reservoirs 28 befindliche Flüssigkeit erst über die Medienleitungen 26 quer zur Beschleunigungsrichtung fließen muß. Dabei muß die Flüssigkeit einen sehr viel größeren Strömungswiderstand überwinden.

Wie bereits oben ausgeführt wurde, sind die Steigleitungen 34 bzw. 40 derart ausgeführt, daß sie aufgrund von Kapillarkräften stets mit Flüssigkeit befüllt sind. Neben den beschriebenen Ausführungsbeispielen, bei denen jede Düse einen eigenen Flüssigkeitsspeicherbereich aufweist, können auch mehrere Düsen eine Düsengruppe bilden und über eine gemeinsame Medienleitung mit derselben Flüssigkeit versorgt werden. Ferner ist es möglich, mehrere Abdeckplatten übereinander zu montieren, um die Packungsdichte der Düsen zu erhöhen, da dann das System der Medienleitungen auf mehrere Ebenen verteilt werden kann. Indem Leitungen auf verschiedenen Ebenen geführt werden, können sich diese auch scheinbar kreuzen, ohne daß eine Vermischung der verschiedenen Flüssigkeiten in den jeweiligen Leitungen stattfindet.

In Fig. 8 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung dargestellt, bei der im Vergleich zu Fig. 7b) die Steigleitungen 40 weggelassen sind.

Zusätzlich zu der Verwendung der erfindungsgemäßen Fluidhandhabungsvorrichtung als ein Dosierkopf kann dieselbe ferner vorteilhaft eingesetzt werden, um eine Formatumwandlung

zwischen Mikrotiterplatten mit unterschiedlichen Rastermaßen zu realisieren. Zu diesem Zweck können die Muster von Eingangsöffnungen und Ausgangsöffnungen an unterschiedliche Rastermaße von Mikrotiterplatten angepaßt sein, so daß mittels der Eingangsöffnungen ein Fluid bzw. eine Flüssigkeit von einer Mikrotiterplatte mit einem ersten Rastermaß aufgenommen werden kann und mittels der Ausgangsöffnungen das Fluid bzw. die Flüssigkeit zu einer Mikrotiterplatte mit einem zweiten Rastermaß ausgegeben werden kann.

Unter dem Ausdruck Muster von Fluideingängen und Fluidausgängen ist hierin zum einen die Anordnung der Fluid-Eingänge und -Ausgänge unter Einbeziehung der Beabstandung derselben zueinander zu verstehen. Zum anderen betrifft der Ausdruck jedoch alternativ oder zusätzlich auch die Größe und/oder Form der Fluid-Eingänge und -Ausgänge.

Patentansprüche

1. Fluidhandhabungsvorrichtung mit folgenden Merkmalen:

einem Substrat (20) mit einer ersten Oberfläche (21) und einer zweiten Oberfläche (23);

einer Mehrzahl von in einem ersten Muster in der ersten Oberfläche (21) des Substrats (20) gebildeten Fluideingängen (28);

einer Mehrzahl von in einem zweiten, von dem ersten Muster unterschiedlichen Muster in der zweiten Oberfläche (23) des Substrats (20) gebildeten Fluidausgängen (14);
und

einer Mehrzahl von in dem Substrat (20) gebildeten Fluidleitungen (26) zum Verbinden jeweiliger Fluideingänge (28) mit jeweiligen Fluidausgängen (14).

2. Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1, bei der das erste Muster Abstände zwischen benachbarten Fluideingängen (28) definiert, die größer sind als Abstände zwischen benachbarten Fluidausgängen (14), die durch das zweite Muster definiert sind.
3. Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, bei der die Fluideingänge (28) in dem ersten Muster im Rastermaß von Mikrotiterplatten angeordnet sind.
4. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der die Fluideingänge (28) Fluidreservoirs definieren, die von der ersten Oberfläche (21) aus befüllbar sind.

5. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei der die Fluidausgänge (14) in einem Raster angeordnet sind, in dem Analyte auf einen Biochip aufgebracht werden sollen.
6. Fluidhandhabungsvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, bei der die Fluideingänge (28) in dem ersten Muster in einem ersten Mikrotiterplatten-Rastermaß angeordnet sind und die Fluidausgänge (14) in dem zweiten Muster in einem zweiten Mikrotiterplatten-Rastermaß angeordnet sind.
7. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei der die Fluidleitungen (26) derart dimensioniert sind, daß ein Fluid durch Kapillarkräfte durch dieselben bewegbar ist.
8. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der das Substrat aus Silizium, einem Siliziumglasverbund, einem Metall oder einer Keramik besteht.
9. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, bei der das Substrat aus einem Kunststoff oder einem Polymer besteht.
10. Fluidhandhabungsvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, bei der das Substrat mehrere Ebenen aufweist und die Fluidleitungen über die mehreren Ebenen verteilt sind.

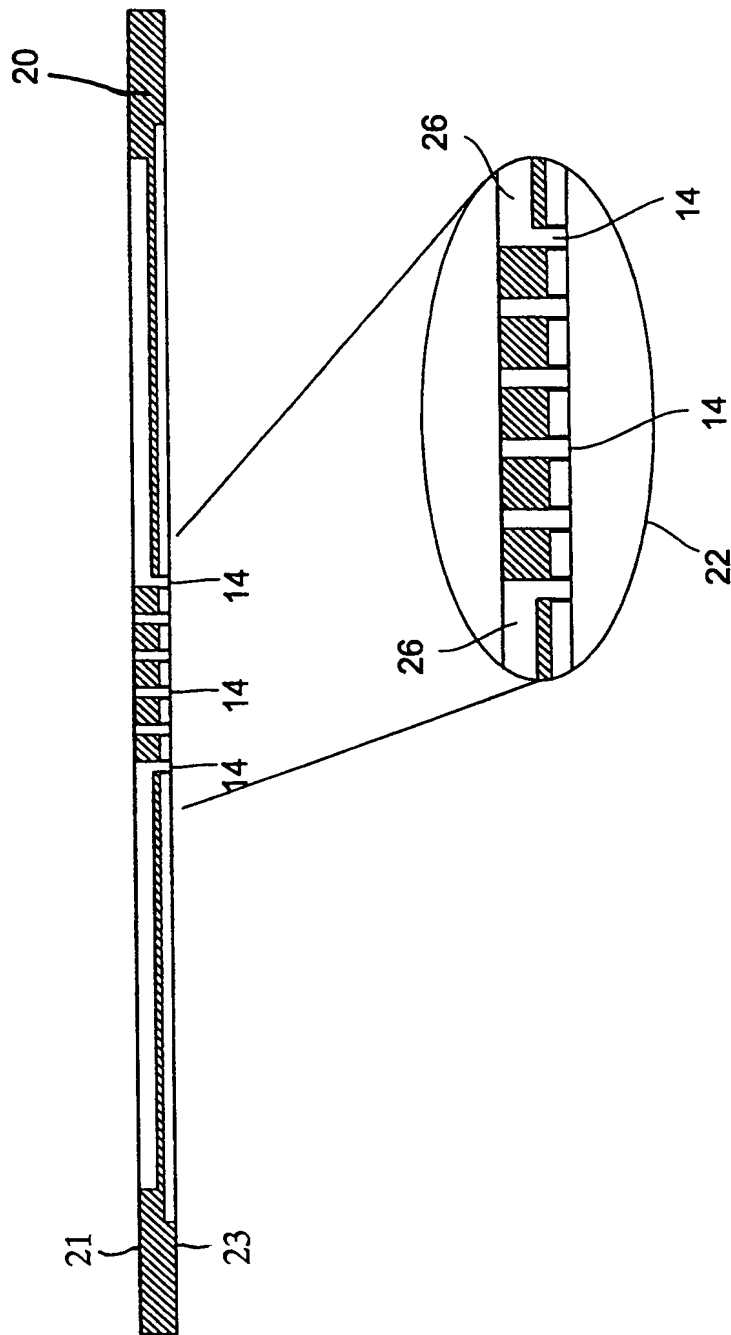


FIG. 1

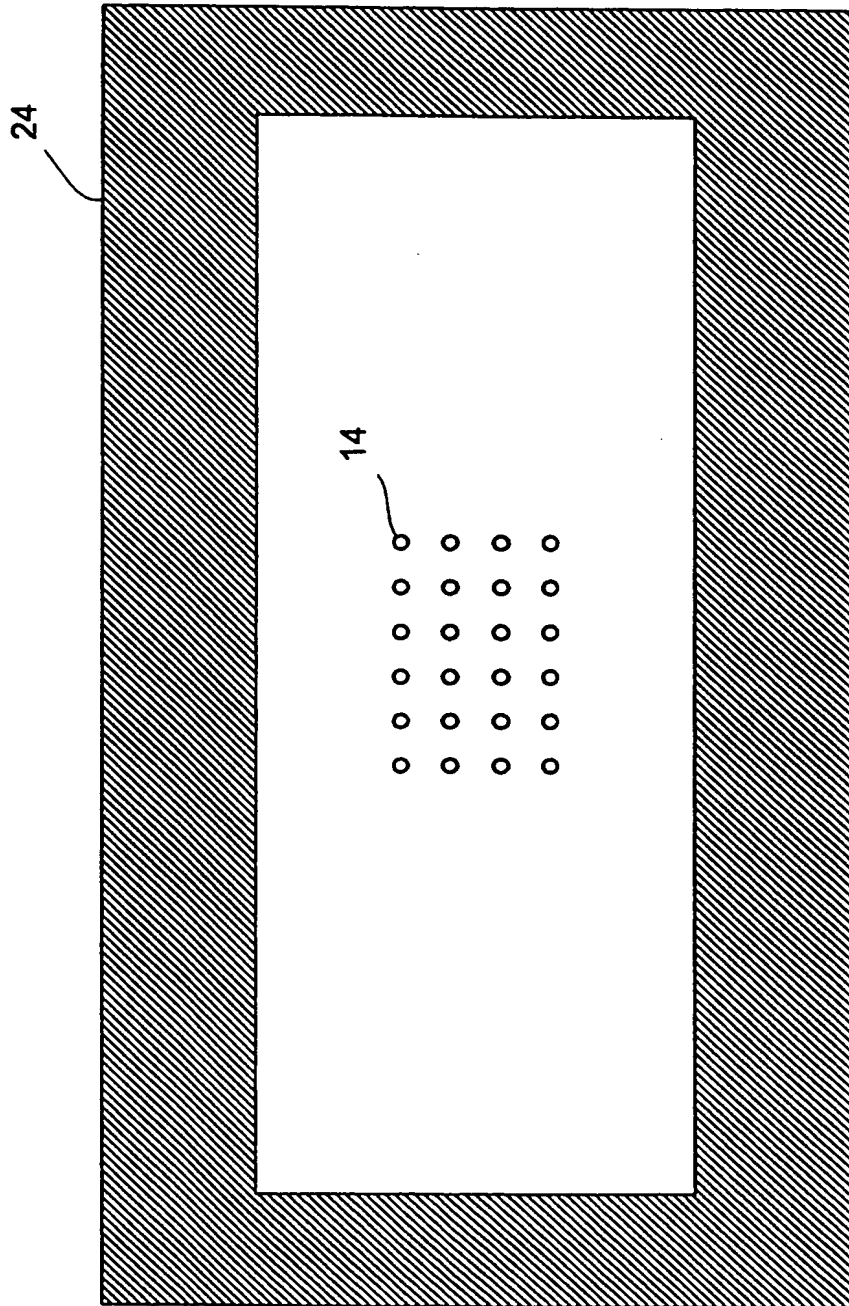


FIG. 2

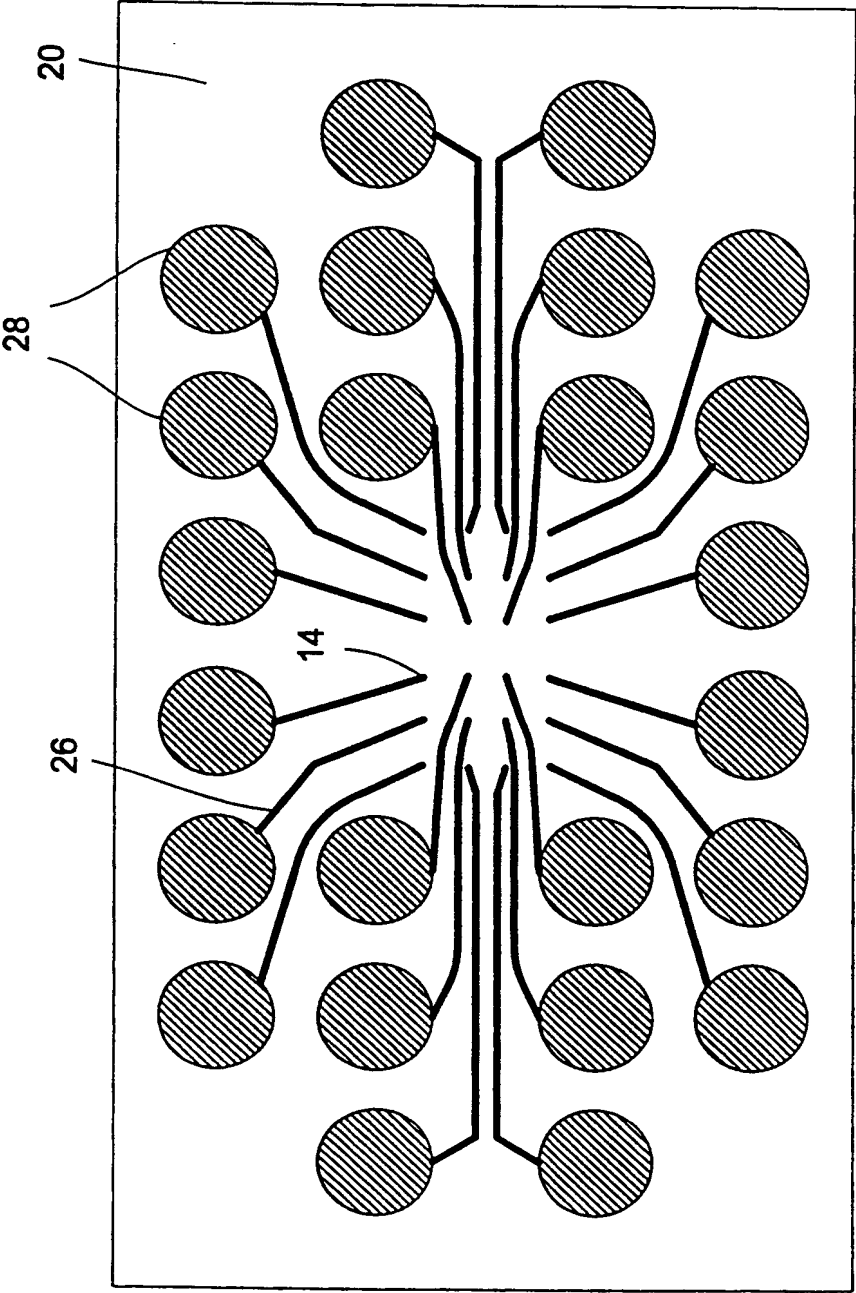


FIG. 3

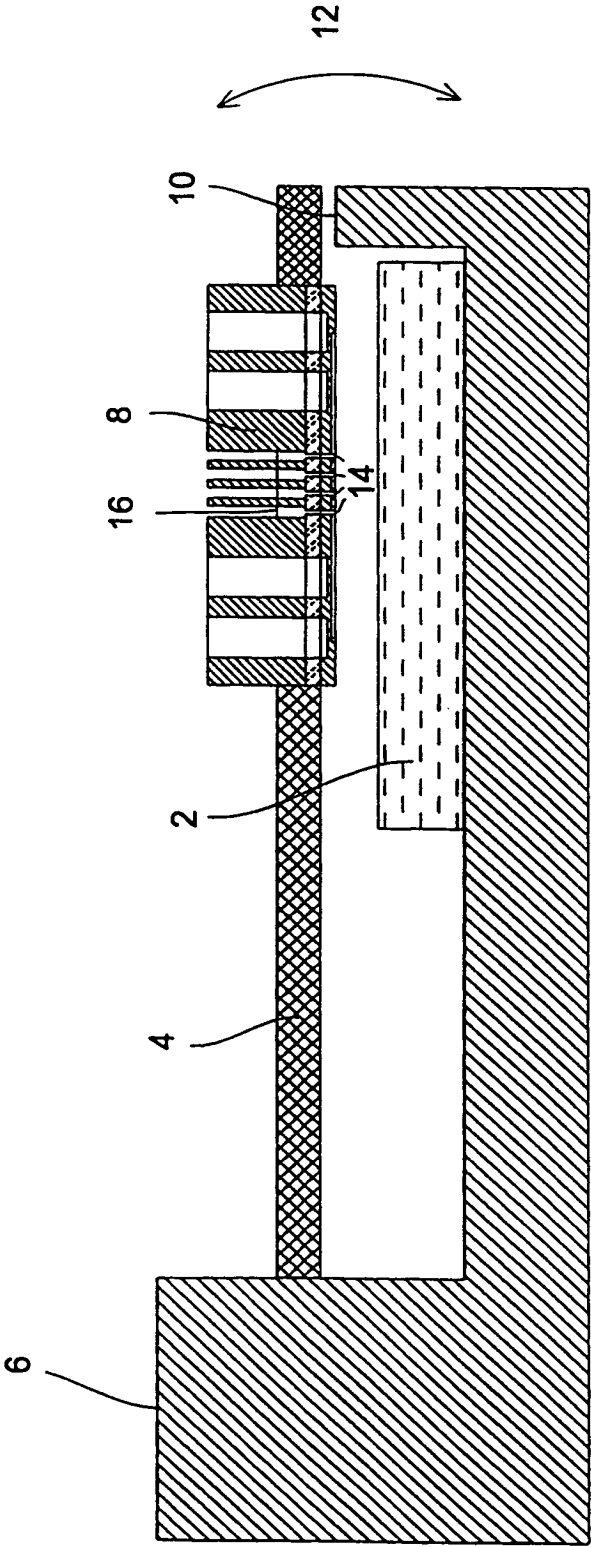


FIG. 4

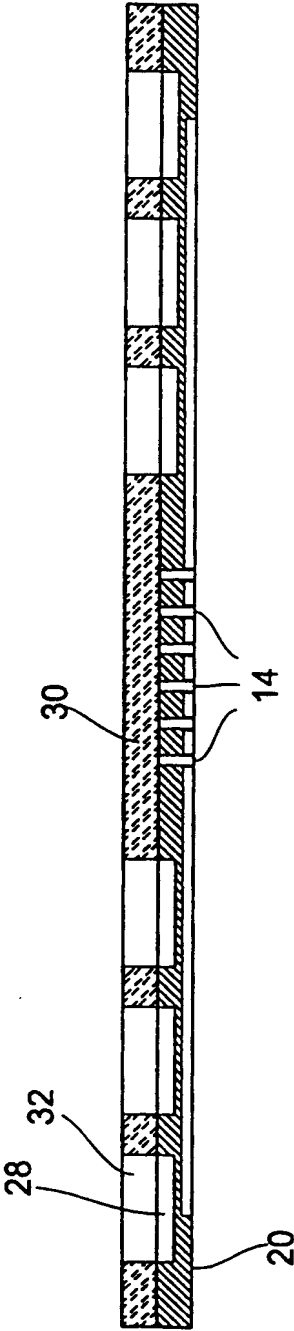


Fig. 5

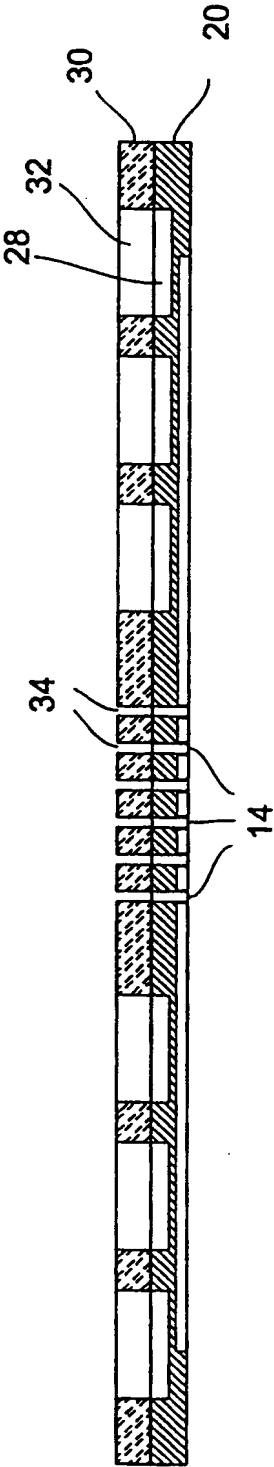
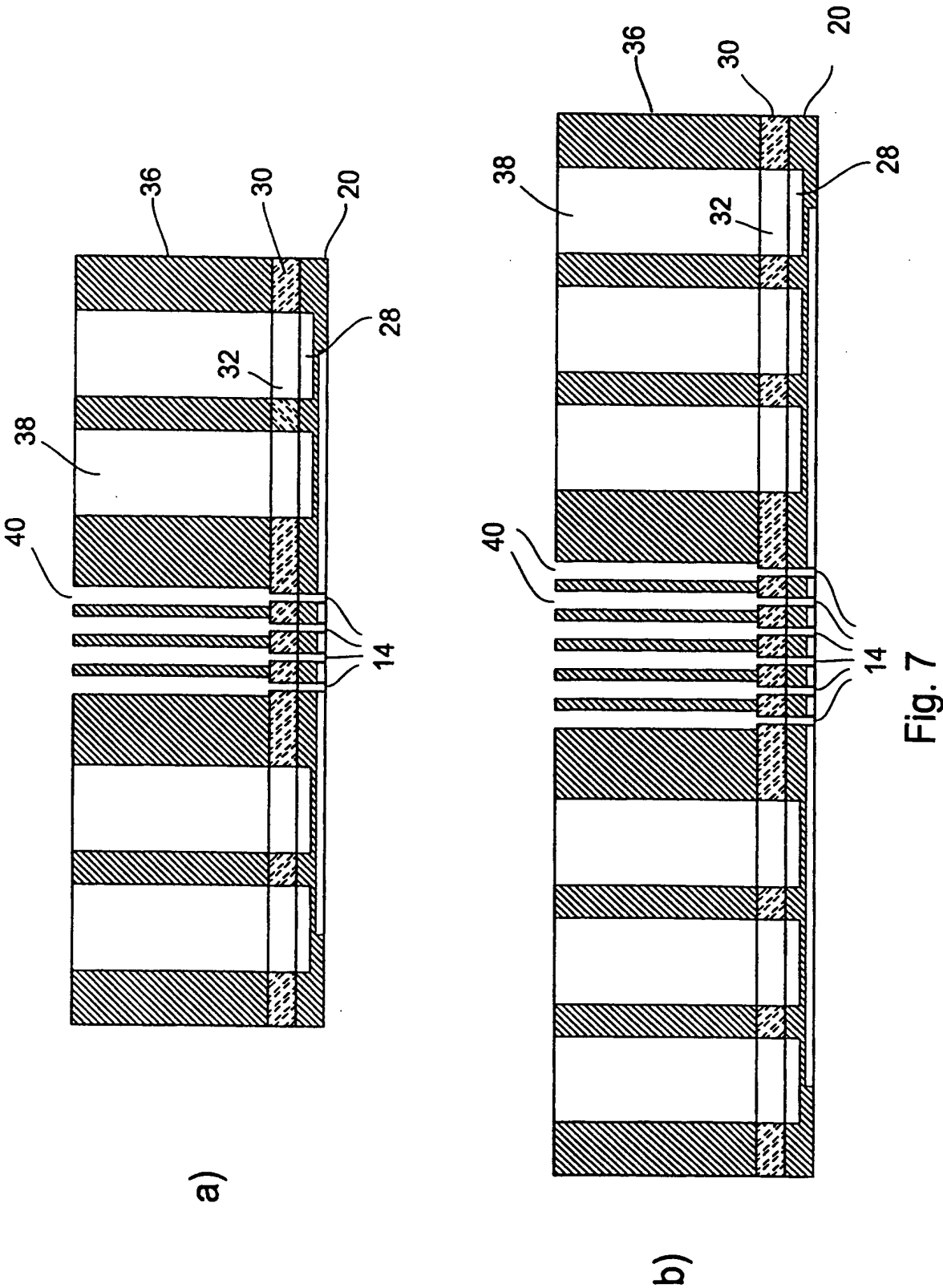


Fig. 6



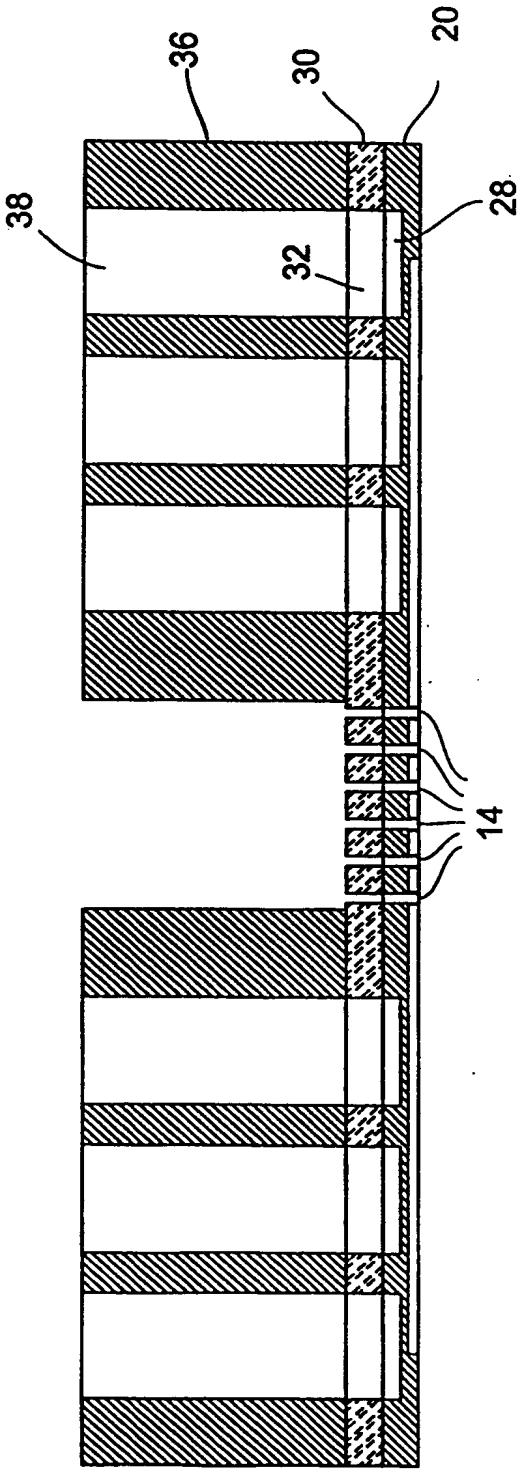


Fig. 8

